

**Histometrische Untersuchungen
am Hodengewebe von alloxandiabetischen
Ratten und Chinesischen Hamstern
mit hereditärer Zuckerkrankheit**

Werner Schmitt

1965

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt am Main
(Direktor: Prof.Dr.F.Hoff)

Histométrische Untersuchungen am Hodengewebe
von alloxandiabetischen Ratten und
Chinesischen Hamstern mit hereditärer Zuckerkrankheit

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
WERNER SCHMITT
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main

1 9 6 4

Dekan : Professor Dr.med.H. Frick

Referent : Professor Dr.med.K. Schöffling

Korreferent : Professor Dr.med.W. Rotter

Mündliche Prüfung : 25. Februar 1965

Herrn Prof.Dr.med. K. S c h ö f f l i n g danke ich
für die Überlassung des Themas und für die Anleitung
bei der Durchführung und Zusammenstellung der Arbeit.

Herrn Dr.med. K. F e d e r l i n danke ich für die
Unterstützung bei der Einarbeitung in die Untersuchungs-
methodik, für wertvolle Hinweise und für die Ausführung
der in der Arbeit enthaltenen Fotografien.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

=====

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	1
II. <u>Fragestellung</u>	6
III. <u>Der Alloxandibabetes der Ratte</u>	7
IV. <u>Der Spontandibabetes des Chinesischen Hamsters</u>	10
V. <u>Die normale Anatomie des Rattenhodens</u>	
A. Makroskopische Anatomie	13
B. Mikroskopische Anatomie	14
VI. <u>Die normale Anatomie des Hodens des Chinesischen Hamsters</u>	
A. Makroskopische Anatomie	18
B. Mikroskopische Anatomie	19
VII. <u>Eigene Untersuchungen</u>	
A. Untersuchungsmaterial und Methodik	
1. Behandlung der Ratten mit Alloxan	21
2. Beobachtungen an den spontandibabetischen Hamstern	23
3. Fixierung und Färbung der histologischen Präparate	25
4. Histometrie	27
5. Statistik	29
B. Ergebnisse der Untersuchungen an den Ratten	
1. Histometrische Ergebnisse	32
2. Histologische Befunde	34
C. Ergebnisse der Untersuchungen an den Hamstern	
1. Histometrische Ergebnisse	36
2. Histologische Befunde	37

VIII. <u>Diskussion</u>	39
IX. <u>Zusammenfassung</u>	45
X. <u>Tabellen</u>	46
XI. <u>Literaturverzeichnis</u>	60

A N H A N G

XII. <u>Lebenslauf</u>	67
XIII. <u>Verzeichnis meiner akademischen Lehrer</u>	68
XIV. <u>Ehrenwörtliche Erklärung</u>	70

I. Einleitung

Seit etwa der Mitte des vorigen Jahrhunderts ist in zahlreichen Untersuchungen festgestellt worden, daß es bei zuckerkranken Männern oft zu einer Störung der Keimdrüsenfunktion kommt.

Als erste wiesen Romberg 1846 und Paschutin 1878 auf eine Hodenatrophie im Verlauf eines Diabetes mellitus hin. Tommasi (1874) und Bussard (1876) fanden bei Zuckerkranken immer nur unbewegliche Spermien. Als ein konstantes und frühzeitig auftretendes Symptom beschrieb Cantani 1880 die Impotenz des Diabetikers. In "Untersuchungen über den Einfluß acuter und chronischer Allgemeinerkrankungen auf die Testikel, speciell auf die Spermatogenese ..." wies Cordes 1898 auf die morphologischen Hodenveränderungen beim Diabetiker hin. Naunyn stellte 1906 fest, "daß die Impotenz eines der konstantesten Symptome bei den am Diabetes leidenden Männern ist". Koch (1910), Kyrle (1920) und Kraus (1923) berichteten über degenerative Hodenveränderungen mit Atrophie der Tubuli contorti und Störung der Spermatogenese.

Nach Einführung des Insulins in die Therapie des Diabetes mellitus wurden über die Fertilität des zuckerkranken Mannes sehr verschiedene Ansichten vertreten. Bartelheimer schrieb 1940, daß die Sexualstörungen des Diabetikers "weitgehend die Folge der allgemeinen Reduktion des unbehandelten Zuckerkranken waren". 1946 äußerte Joslin, daß Zuckerkranken nur noch selten über Impotenz klagten. Duncan sowie Wiechmann vertraten 1953 die Ansicht, daß sich "die Zeugungsfähigkeit des diabetischen Mannes bei geordneter Stoffwechsellage nicht mehr wesentlich von der des Nichtdiabetikers unterscheidet". Grafe (1955) mißt den Feststellungen über die Häufigkeit von Potenzstörungen bei Diabe-

tikern keine Bedeutung mehr bei, da "mit der fortschreitenden Therapie die Schwere der Zuckerkrankheit rapid abgenommen hat und im allgemeinen ein gewisser, allerdings keineswegs gesetzmäßiger Parallelismus zwischen Schwere der Stoffwechselkrankheit und Stärke der sexuellen Störungen besteht".

Im Gegensatz zu diesen Meinungen zeigen andere Untersuchungen, daß auch nach Einführung der Insulinbehandlung Keimdrüsenfunktionsstörungen bei männlichen Zuckerkranken noch relativ häufig beobachtet werden. Von Noorden und Isaac (1927) fanden bei 53% ihrer Zuckerkranken Potenzstörungen, worüber die Neuerkrankten oft schon vor Feststellung ihrer Stoffwechselstörung klagten. Bei den Patienten von Noordens kam es zu "Verminderung der Hodensekretion und völligem Potenzverlust". Kuhlmei (1939) berichtet über 60 Zuckerkranken, von denen 29 über Potenzstörungen klagten, die bei 3 Patienten bereits vor Auftreten des Diabetes mellitus vorhanden waren. Von 19 befragten Zuckerkranken fand Horstmann (1949) bei 17 eine Verminderung der sexuellen Potenz. Bergqvist (1954) untersuchte 64 Diabetiker und fand bei 24 eine Störung von Potenz und Libido, die sich jedoch in 13 Fällen nach Kompensation des Stoffwechsels wieder zurückbildete. Rubin und Babbott (1958) befragten 198 Diabetiker und kamen zu dem Ergebnis, daß bei 108 (54,5%) dieser Kranken eine Potenzstörung ("erectile impotence") bestand.

In einer weiteren Untersuchung kam Schöffling 1960 bei der Beobachtung von 314 männlichen Diabetikern über mehrere Jahre hinaus zu dem Ergebnis, daß 51% dieser Kranken "in irgendeiner Form in ihrer sexuellen Leistungsfähigkeit beeinträchtigt" waren. Bei 19,4% waren die Veränderungen leichter Art. Bei 44,4% traten häufig Erektions- und Ejakulationsstörungen auf, und bei 36,2% bestand eine dauernde Koitusunfähigkeit. Die histologische Untersuchung des Hodenbiopsiematerials von 24 Diabetikern mit Störung der Keimdrüsenfunktion ergab in allen Fällen eine Atrophie der Tubuli contorti, eine Störung der Spermatogenese und eine Verdickung der Basalmembran. Außerdem fand Schöffling (1960)

bei der Hälfte der Kranken eine Verminderung der Samenplasmafruktose, bei einem Drittel eine Verminderung der Ejakulatmenge und ebenfalls bei einem Drittel eine Verkleinerung der Prostata, so daß auf unzureichende Testosteronproduktion geschlossen werden konnte.

Die endokrinologische Funktionsdiagnostik ergab eine Verminderung der hypophysären Gonadotropinproduktion. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen schloß Schöffling (1960), daß der Keimdrüsenfunktionsstörung beim Diabetiker "ein sekundärer, hypogonadotroper Hypogonadismus zugrunde liegt, bei dem sowohl germinatives als auch inkretorisches Hodensystem versagen".

1964 hat unsere Arbeitsgruppe (Schöffling; Federlin, Neubronner und Schöffling; Neubronner) die morphologischen Hodenveränderungen beim Hypogonadismus des Diabetikers in histometrischen Untersuchungen quantitativ erfaßt und statistisch ausgewertet. Die histometrischen Untersuchungen an den Hoden von 10 Diabetikern und 10 Stoffwechselgesunden mit Hilfe des Zeiss'schen Integrationsokulars ergaben: Der Volumenanteil des Kanälcheninnenraums, d.h. der einzelnen Entwicklungsstufen in der Spermatogenese, der Sertolizellen sowie des Lumens ist beim Diabetiker gegenüber dem Gesunden vermindert, ebenso der Außendurchmesser der Hodenkanälchen. Der Anteil des Gesamtzwischengewebes sowie der der Tunica propria, mit denen die Flächenanteile der Leydig-Zellen und des Gefäßbindegewebes identisch sind, sind beim Diabetiker vermehrt.

Auch bei zahlreichen Laboratoriumstieren wurden im Verlauf eines experimentellen Diabetes mellitus Störungen der Hodenfunktion mit verminderter Fertilität beobachtet.

Soulairac, Desclaux et Katz (1948) untersuchten männliche alloxandiabetische Ratten. Sie fanden die sekundären Geschlechtsorgane in Größe und Struktur normal, jedoch waren die Hoden immer deutlich atrophisch. Die histologische Untersuchung des Hodengewebes zeigte ein regelrecht entwickeltes interstitielles Gewebe. Im Gegensatz dazu ließen die Tubuli

beträchtliche Veränderungen erkennen: Die Spermatozyten I. Ordnung und die Spermatiden waren nekrotisch oder stark verändert. In der Mehrzahl der Tubuli fanden sich nur noch Sertolizellen. Die Autoren interpretieren diese Ergebnisse als eine Verminderung der Produktion des FSH der Hypophyse.

Bei ihren Untersuchungen an unbehandelten alloxandiatetischen männlichen Ratten kamen Hunt and Bailey (1961) zu folgenden Ergebnissen: Die Durchmesser der Hoden und die der Tubuli lagen jeweils unter der Norm. Bei schwer diabetischen Tieren kam es nie zu einem Descensus, und es wurde kein normales Keimepithel gefunden. Die Prostata zeigte nur eine geringe sekretorische Aktivität. Die Samenbläschen dieser Tiere entleerten kein Sekret.

Beim Diabetes der Ratte nach der sogenannten 95%-Pankreatektomie kommt es nach Untersuchungen von Foglia, Borghelli, Chieri, Fernandez-Collazo, Spindler and Wesely (1963) zu Tubulusläsionen verschiedener Stärke, die durch eine gehemmte Spermatogenese charakterisiert sind. Dabei ist besonders die Bildung von Spermatiden und Spermatozoen gestört, die teilweise sogar ganz fehlen können. 14 Tiere, deren Blutzuckerwerte über 300 mg% lagen, hatten außer einem geringeren Körpergewicht niedrigere Gewichtswerte für Hoden, Prostata und Samenbläschen als normale Kontrollen. In Paarungsversuchen bei 43 männlichen diabetischen Ratten kam es nur in 34% der Fälle zur Befruchtung gegenüber 51% bei 35 Kontrolltieren.

Bei Berücksichtigung der Höhe der durchschnittlichen Blutzuckerwerte fanden Foglia et al. eine eindeutige Beziehung zwischen der Schwere der Stoffwechselstörung und der Fertilität der Tiere. Bei 10 männlichen Ratten mit Blutzuckerwerten über 250 mg% kam es nur noch in 12% der Fälle zur Befruchtung. Die Fertilität war außerdem um so stärker herabgesetzt, je länger die Hyperglykämie bei den Tieren bestand.

Ingalls, Dickie and Snell (1950) erhielten 1949 durch Mutation einen besonderen Mäusestamm, der durch Fettsucht und Hyperglykämie charakterisiert ist. Diese Tiere wachsen sehr

schnell und können das vierfache Gewicht normaler Mäuse erreichen. Durch ein rezessives Gen übertragen, führt dieses sog. "obese-hyperglycaemic syndrome" bei Homozygoten zur Sterilität. Nach Lane (1959) sind nur etwa 20% dieser MO-Mäuse (American variety of the obese-hyperglycaemic syndrome) fortpflanzungsfähig.

Gegenüber normalen Mäusen aus Würfen, in denen das "obese-hyperglycaemic syndrome" vorkam, stellten Hellman, Jacobsson and Täljedal (1963) bei den kranken Tieren kleinere Hoden, hypoplastische Samenbläschen und Verminderung der Leydig-Zellen um etwa die Hälfte mit deutlicher Verkleinerung der Zellkerne fest. Der Durchmesser der Samenkanälchen war nicht signifikant kleiner. Alle Stadien der Spermatogenese waren zwar vorhanden, die Spermatogenesezellen, insbesondere die Spermien, waren aber vermindert. In Übereinstimmung mit anderen bereits erwähnten Autoren führen auch Hellman et al. diese Störungen auf eine verminderte Gonadotropinproduktion der Hypophyse zurück.

Bei Katzen beobachtete Kraus (1921) eine Hodenatrophie nach Pankreatektomie.

Belkin, Michalowsky und Talir (1934) sahen bei 4 Hähnen wenige Wochen nach Pankreatektomie eine Hodenatrophie.

Lepkovsky, Lalbandov, Dimick, McFarland and Pencharz (1964) berichten von Hähnen, bei denen schon 4 Tage nach der Pankreatektomie eine Aspermie auftrat und deren Kamm 16 Wochen später nur noch ein Fünftel der Größe gleichalter Kontrollen hatte. Auch diese Ergebnisse werden von den Untersuchern dem Mangel an Gonadotropin zugeschrieben. Jedoch vertreten sie die Ansicht, daß dieser Mangel nicht auf dem Bestehen eines Diabetes mellitus beruht. Vielmehr soll die der Pankreatektomie folgende Resorptionsstörung zu allgemeiner Atrophie und Dystrophie und im weiteren Gefolge zur Unterfunktion der Hypophyse führen.

II. Fragestellung

Nachdem in histometrischen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe festgestellt worden war, daß es beim Diabetes mellitus des Menschen zu quantitativen Hodenveränderungen kommt, die für das Krankheitsbild des sekundären Hypogonadismus mit unvollständigem Gonadotropinausfall charakteristisch sind, ergab sich die Frage, ob gleichartige Veränderungen beim diabetischen Tier am Hodengewebe auftreten.

Hierzu wurden in der vorliegenden Arbeit histometrische Untersuchungen am Hodengewebe von alloxandiabetischen Ratten und spontandiabetischen Chinesischen Hamstern ausgeführt und mit Untersuchungen an gesunden Kontrolltieren verglichen. Mit dieser Untersuchung sollten die Veränderungen charakterisiert und quantitativ festgelegt werden. Ferrer sollte geprüft werden, ob Beziehungen zwischen der Schwere und der Dauer des Diabetes einerseits und dem Ausmaß der morphologischen Veränderungen andererseits bestehen.

Die histometrischen Untersuchungen wurden mit Hilfe des Punktzählverfahrens von Hennig (1958) unter Verwendung des Zeiss'schen Integrationsokulars I ausgeführt.

III. Der Alloxandiabetes der Ratte

Nachdem Jacobs 1937 als erster die diabetogene Wirkung des Alloxans entdeckt hatte, konnte diese spezifische Eigenschaft des Alloxans in zahlreichen Untersuchungen bei verschiedenen Tierarten immer wieder bestätigt werden.

Das Alloxan wurde 1862 von Liebig entdeckt. Es ist das Ureid der Mesoxalsäure und wird durch Oxydation von Harnsäure mit



Salpetersäure gewonnen (Bailey and Bailey, 1943). Sein Molekulargewicht beträgt 142,072. Als weißes Pulver ist es stark hygroskopisch, und es ist außer in Wasser auch in Alkohol leicht löslich.

Orale oder parenterale Zufuhr von Alloxan bewirkt bei zahlreichen Tierarten eine selektive Zerstörung der B-Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas (Goldner and Gomori, 1944). Der Alloxandiabetes ist somit ein echter Insulinmangeldiabetes.

Nach den Beobachtungen von Jacobs (1937) kann man 3 verschiedene Phasen bei der Entwicklung des Alloxandiabetes unterscheiden: 15 - 60 min nach Applikation von Alloxan kommt es zunächst zu einer initialen transitorischen Hyperglykämie, die ihren Gipfel innerhalb 2 - 3 Stunden erreicht hat. Die Hyperglykämie ist die Folge einer vermehrten Glykogenolyse der Leber infolge einer starken Adrenalin ausschüttung aus dem Nebennierenmark. Wie Goldner and Gomori (1944) zeigten, tritt nach Entfernung der Nebennieren oder nach Formalininjektion in das Nebennierenmark bei Kaninchen diese initiale Hyperglykämie nicht ein. Durch Freiwerden des Insulins aus den bereits nekrotisch gewordenen B-Zellen kommt es dann innerhalb 2 - 8 Stunden zu einer Hypoglykämie. Wenn dieser für die behandelten Tiere oft verhängnisvolle Zustand über-

wunden wird, entwickelt sich schließlich 24 - 36 Stunden nach Alloxanzufuhr eine permanente Hyperglykämie. Aus dem Pankreas alloxandiabetischer Tiere lassen sich später nur noch geringe Insulinmengen extrahieren (Goldner and Gomori; Ridout, Ham and Wrenshall; 1944).

Die Zahl der diabetischen Tiere in einer mit Alloxan behandelten Gruppe ist größer, wenn man die Tiere für einige Tage fasten läßt. Da Hungern eine deutliche Abnahme des Insulingehaltes des Pankreas bewirkt (Best, Haist and Ridout; 1939), geraten die Tiere in der zweiten Phase nicht in den hypoglykämischen Schock, bzw. der Blutzuckerabfall ist wesentlich geringer.

Nach Beach, Bradshaw and Blatherwick (1951) reagieren weibliche Ratten bei gleicher Dosierung stärker auf Alloxan als männliche. Bei diesen kommt es nur selten zu einer Azetonurie, bei jenen jedoch sehr oft. Außerdem geraten die weiblichen Tiere schneller in die hypoglykämische Phase, die dann auch schwerer verläuft und länger anhält.

Veränderungen in anderen Organen nach Alloxanbehandlung sind nach den Untersuchungen von Bailey (1947) bei gewöhnlicher diabetogener Dosis leicht und unbedeutend. Beim Kaninchen kommt es zu geringgradiger Verfettung der Leber, zu leichter Degeneration der Tubulusepithelien der Niere und zu Nekrosen in der Nebennierenrinde. Dunn, Sheehan and McLetchie (1943) fanden in der Nebennierenrinde und im Thymus manchmal Blutstauungen und petechiale Blutungen und geringe zytologische Veränderungen in der Thyreoidea. Hard and Carr (1944) beobachteten einen auffallenden Zerfall und Schwund von Zellen im Nebennierenmark des Kaninchens. Deutliche Rest-N-Erhöhung und Nekrosen der Tubulusepithelien der Niere fanden Brunschwig, Allen, Goldner and Gomori (1943) bei Hunden. Kass and Waisbren (1945) beobachteten, daß hohe Alloxandosen bei Ratten häufig Leber- oder Nierenschädigung verursachen. Bei Kaninchen sahen Thomas and Emerson (1945) schwere degenerative Veränderungen der basophilen Zellen der Hypophyse. Eine toxische Wirkung des Alloxans auf die Blutzellen des Kanin-

chens fiel Mellinghoff und Ziegler (1954) auf. Gerritzen, Noach, van Wijhe, Valk and van Alphen (1957) fanden bei 4 von 5 alloxandiabetischen Ratten, die knapp ein Jahr beobachtet wurden, eine diabetische Katarakt.

IV. Der Spontandiabetes des Chinesischen Hamsters

Die Familie der Hamster, die sich in fast allen Erdteilen entwickelt haben, umfaßt eine große Zahl von Gattungen, wie beispielsweise die Fülle amerikanischer, besonders südamerikanischer Gattungen, der erst in letzter Zeit bekannt gewordene Syrische Goldhamster und die in Europa und Asien verbreiteten Grauhamster. Zur Familie der Hamster gehören 5 Unterfamilien. Von den Stämmen der Unterfamilie Cricetinae aus der Alten Welt sind 4 aus China, der Mongolei, aus Sibirien und Tibet bekannt. Die meisten dieser asiatischen Stämme sind Zwergformen. In China kennt man insgesamt 12 verschiedene Hamsterarten, von denen nur einer von medizinischem Interesse ist, und zwar der sogenannte Chinesische Hamster, auch Grauhamster (*Cricetulus griseus*) genannt.

Seit jetzt 45 Jahren wird dieser Nager, der eine Länge von 9 cm und ein Gewicht bis etwa 55 g erreichen kann, in zahlreichen Laboratorien wegen einiger besonderer biologischer Eigenschaften zu Versuchszwecken benutzt. Besonderes Interesse erwuchs an dieser Spezies, als Pontecorvo 1943 berichtete, der Chinesische Hamster habe nur 14 Chromosomen. Nachuntersuchungen verschiedener anderer Autoren ergaben jedoch, daß der diploide Satz aus 22 Chromosomen besteht. Damit hat der Chinesische Hamster die niedrigste Chromosomenzahl, die bis jetzt bei Laboratoriumssäugetieren, die im allgemeinen 40 und mehr Chromosomen haben, beobachtet wurde. So fand dieser Nager bald seinen Weg in die Forschung auf dem Gebiet der Genetik, der Tumorzytologie und der allgemeinen Zytologie.

Als weitere morphologische Besonderheit besitzt der Chinesische Hamster eine dünne Backentaschenmembran, die direkte mikroskopische Beobachtung von Vorgängen am Gefäßsystem gestattet. Die Hoden sind bei dieser Hamsterart relativ groß und vollkommen deszendiert, was unseren eigenen Untersuchungen zugute kam. Die hohe Empfindlichkeit gegenüber Bakterien und Viren machte die Tiere besonders wertvoll für

Virulenzbestimmungen und serologische Untersuchungen.

In China werden diese Tiere das ganze Jahr über in großer Zahl eingefangen. Hsieh (1919) benutzte sie als erster zu Versuchszwecken. Er kaufte sie in den Straßen von Peking, wo junge Burschen sie als Spielzeuge zum Verkauf anboten.

Versuche, den Chinesischen Hamster in Gefangenschaft aufzuziehen und über längere Zeit zu erhalten, führten lange zu keinem Erfolg, so daß anfangs in Amerika und Europa diese Tiere in nur ungenügender Anzahl zur Verfügung standen. Chang and Wu (1938) stellten bei gefangenen Weibchen Unregelmäßigkeit im Östruszyklus fest, während eine Anzahl von Tieren, die im Labor geboren wurde und deren Aufzucht gelang, regelmäßige Zyklen hatte und insgesamt 5 Würfe während einer Beobachtungszeit von 2 Jahren erbrachte.

Nach monatelangen Untersuchungen gelang es Yerganian (1958) in Boston, die Tiere im Labor zu züchten, und die Jahresproduktion seines Labors betrug 1958 2500-3000 Tiere. Heute gibt es nach unserem Wissen in den USA 7 und in Europa 5 Kolonien von Chinesischen Hamstern.

Die für unsere Untersuchungen benutzten Hamster entstammen den Inzuchtstämmen, bei denen Meier and Yerganian (1961) im Jahre 1957 zufällig einen Diabetes mellitus feststellten. Die Tiere befanden sich in der 4. Generation von ständiger Geschwisterpaarung und wurden für Untersuchungen in der Tumorphathologie gezüchtet. Die sich damals allmählich entwickelnde Polydipsie und Polyurie machten Meier and Yerganian (1961) auf das Stoffwechselleiden aufmerksam. Der Nachweis von Harnzucker bestätigte den Verdacht eines spontan entstandenen Diabetes mellitus.

Nach diesen Entdeckungen starteten die Autoren ein größeres Paarungsprogramm mit insgesamt 4 Inzuchtstämmen. Daraufhin stieg die Diabetes-Häufigkeit bei den Nachkommen von der 4. bis zur 8. Geschwistergeneration bis auf 90% an. Die histologischen Untersuchungen der verschiedensten Gewebe zeigten,

daß es sich bei diesem vererbbaeren Diabetes mellitus der Chinesischen Hamster um eine Erkrankung der B-Zellen der Pankreasinseln handelt, bei der es zu Kernzerfall, Glykogeninfiltration und Zellschwund kommt. Bei einigen Tieren sahen Meier and Yerganian (1959) außerdem eine Hydronephrose beiderseits, eine mäßige Vergrößerung der Leber, eine Alopezie, eine Konjunktivitis und gelegentlich sogar Erblindung.

Die Blutzuckerwerte, die bei gesunden Hamstern zwischen 103 und 116 mg% liegen, schwankten bei den zuckerkranken zwischen 200 und 600 mg%. Das spezifische Gewicht des Urins bei Tieren mit Glukosurie war nach den Beobachtungen von Meier and Yerganian (1959) von normalerweise 1018 auf 1029 erhöht. Einige schwer diabetische Hamster gerieten in die Urämie mit Rest-N-Werten um 118 mg% gegenüber dem normalen Durchschnittswert von 45 mg%.

Die diabetischen Hamster schwitzen einen sonderbar stechend scharfen Körpergeruch aus. Der Pelz ist feucht, das Abdomen ist gelb gefärbt und mit Urin beschmutzt. Auffällige Symptome sind gewöhnlich vom 18. Lebenstag an zu beobachten. Anfangs nehmen die Hamster erheblich an Gewicht zu, werden dann träge und trocknen stark aus. Beide Geschlechter werden gleich häufig befallen.

Die Letalität bei unbehandelten Tieren ist äußerst hoch. Die Tiere sind sehr empfindlich. Die geringste Belastung wie Transport von einem Käfig in einen anderen oder stärkere Temperaturänderung kann zu plötzlichem Tod führen.

Da viele Tiere vollkommen abhängig von der Diabetes-Therapie sind, um überleben zu können, ist die Züchtung der Tiere besonders schwierig. Aborte, Frühgeburten und Totgeburten treten häufig auf. Tägliche Paarungsversuche und verbesserte Behandlungsmethoden haben die Zahl der Schwangerschaften und der normalen Geburten erhöht. Besondere Beachtung muß der Diät der Tiere geschenkt werden. Meier and Yerganian (1959) ernährten die diabetischen Hamster mit Purina Laborfutter und zusätzlich mit Weizenkeimflocken.

V. Die normale Anatomie des Rattenhodens

A. Makroskopische Anatomie

Die Hoden der weißen Laboratoriumsratte deszendieren zwischen dem 30. und 40. Lebenstag und liegen dann in zwei dünnwandigen Skrotalsäcken. Da der Leistenkanal bei der Ratte während des ganzen Lebens weit bleibt, können die Hoden auch inguinal oder intraabdominal liegen.

Die Hoden sind relativ große Organe; der linke Hoden ist meist größer als der rechte. Auf der Außenfläche erkennt man sehr deutlich die Windungen der Hodenarterie. Der Hoden wird von einer derben bindegewebigen Hülle umschlossen, die den hohen Binnendruck des Gewebes gewährleistet, der für den normalen Ablauf der Spermatogenese erforderlich ist. Am Hilus, der an der Medianseite des Hodens liegt, treten die Blut- und Samen-gefäße ein bzw. aus. Von ihm aus erstrecken sich Bindegewebs-septen durch das ganze Organ und grenzen die einzelnen Läpp-chen ab. Die in den Läppchen gelegenen Tubuli contorti schlän-geln sich stark und vereinigen sich miteinander, um in die Tubuli recti überzugehen, die am Hilus in den Nebenhodenkopf einmün-den (Cohrs, Jaffé und Meessen, 1958; Farris and Griffith, 1962; Jung, 1962).

B. Mikroskopische Anatomie

Während beim Menschen ein Querschnitt durch ein Hodenkanälchen die verschiedensten Spermatogenesestadien nebeneinander zeigt, findet man bei der Ratte (wie auch bei anderen Säugetieren) in einem Tubulusquerschnitt immer nur einige wenige Entwicklungsstufen der vier verschiedenen Zellarten des Keimepithels gehäuft an. Im Tubuluslängsschnitt entsteht so der Eindruck eines wellenförmigen Ablaufs der Spermatogenese. Man spricht daher von der Spermatogenesewelle; diese rollt vom Zentrum des Hodens zur Peripherie hin ab (Leblond and Clermont, 1952; Starck, 1955; Bargmann, 1956).

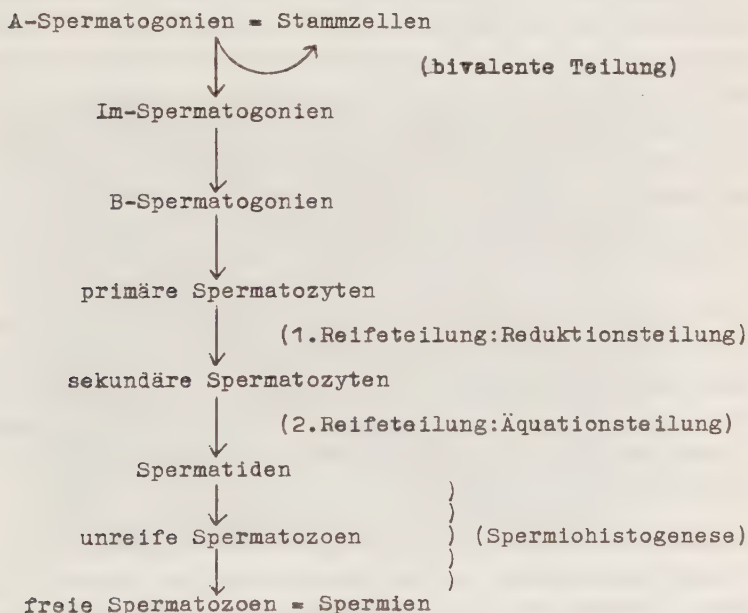
Die Entwicklung des Keimepithels von der Spermatogonie über die einzelnen Entwicklungsstufen bis zum Auftreten der unreifen Spermatozoen wurde von Ebner (1888) sowie von Rehder (1901) als Spermatogenesezyklus bezeichnet. Leblond and Clermont (1952) wählten dafür die Bezeichnung Keimepithelzyklus, um Verwechslungen mit dem gesamten Ablauf der Spermatogenese zu vermeiden, worunter man die Entwicklung der Keimepithelzellen bis zum Austritt der reifen Spermien in das Lumen versteht.

Im Schrifttum weist die Unterteilung der verschiedenen Entwicklungsstufen große Unterschiede auf. Sie schwankt zwischen 6 und 14 Stadien. Dies beruht darauf, daß zur Darstellung der einzelnen Elemente des Keimepithels verschiedene Färbemethoden angewandt wurden. So werden mit der Hämatoxylin-Färbung bestimmte Zellstadien nicht erkannt. Leblond and Clermont (1952) benutzten zusätzlich die Färbung mittels PAPSA (periodic acid-fuchsin sulfurous acid), mit der sich besonders die einzelnen Entwicklungsstufen der Spermatiden darstellen lassen. Sie teilen den Keimepithelzyklus in 14 Stadien ein und beschreiben außerdem 19 Phasen beim Ablauf der Spermiohistogenese, d.h. der Differenzierung der jungen Spermatiden zu den reifen Spermien.

Die Entwicklung der Keimepithelzellen beginnt bei den Spermatogonien vom Typ A. Entsprechend der Spermatogenesewelle

teilen sich alle in einem Tubulusbereich befindlichen A-Spermatogonien gleichzeitig. Dabei entstehen in der Hauptsache Intermediär-Spermatogonien (Merkle, 1957, gebraucht die Bezeichnung Im-Spermatogonien) sowie Zellen, die den Charakter der A-Spermatogonien behalten und als Stammzellen bezeichnet werden. Dank dieser bivalenten Teilung bleibt stets ein Stamm von Spermatogonien erhalten, der sich mit jeder Spermatogenesewelle erneuert und nicht überaltert.

Bis zur reifen Spermie führt die Entwicklung des Keimepithels nach Leblond and Clermont (1952) über folgende Stufen:



Die Spermatogonien vom Typ A sind gekennzeichnet durch eine dünne Kernmembran, einen ovalen blassen Kern und feine Chromatingranula, an deren Stelle gelegentlich auch nur ein großes Chromatingranulum gefunden werden kann. Die Intermediär-Spermatogonien zeigen eine etwas dickere Kernmembran,

an die sich dunklere Chromatinflocken anlegen. Der anfangs ovale Kern nimmt eine runde Gestalt an. Die B-Spermatogonien haben einen runden dunkleren Kern und grobe Chromatingranula.

In den primären Spermatozyten erkennt man ein dichtes Netzwerk von dünnen Chromosomenfäden, die sich im Verlauf der Reduktionsteilung paarweise zusammenlegen. Die sekundären Spermatozyten sind kleiner. Sie teilen sich rasch und werden zu Spermatisiden.

Die Spermiohistogenese beginnt mit dem Auftreten des Idiozoms im Golgi-Apparat der Spermatiside. Das im Idiozom auftretende Akrosom bildet die Kopfkappe, die sich über den proximalen Pol des Kernes stülpt. Der Kern plattet sich ab und wölbt den von der Kopfkappe bedeckten Teil vor. Die beiden neben dem Kern liegenden Zentriolen stellen sich etwas entfernt voneinander in der Längsachse der Zelle ein. Das proximale Zentriol lagert sich am distalen Kernpol an, und aus dem distalen Zentriol entwickelt sich der Schwanzfaden, der aus der Zelle hinauswandert. Das Zytoplasma streckt sich und verdichtet sich um den proximalen Anteil des Schwanzfadens.

Das jetzt entstandene unreife Spermatozoon besitzt bereits die Form der reifen Spermie. Das Zytoplasma trennt sich allmählich als Restkörper von der Zelle und wird wahrscheinlich von den Sertolizellen aufgenommen. Das ausgereifte Spermatozoon verläßt den Keimepithelverband und gelangt in das Tubuluslumen.

Die Sertolizellkerne werden in zwei verschiedenen Anordnungen angetroffen. Je nach dem Stadium des Keimepithelzyklus findet man die meist ovalen Kerne entweder parallel zur Basalmembran verlaufend oder radiär ausgerichtet. In der ersten Zyklushälfte werden die Kerne von den an Zahl und Größe zunehmenden Spermatogonien in die radiäre Anordnung gedrängt. Nach Austritt der reifen Spermatozoen in das Lumen und Nachrücken der jungen Spermatozyten während der zweiten Zyklushälfte können die Kerne ihre Parallelförmigkeit wieder annehmen (Leblond and Clermont, 1952).

Der Raum zwischen den Tubuli enthält neben den zu- und abführenden Gefäßen sowie Bindegewebszügen die Leydig'schen Zwischenzellen. Sie besitzen im aktiven Zustand einen runden und relativ großen Kern sowie ein ausgebreitetes polygonales Zytoplasma. Sie sind vorwiegend in den sogenannten Zwickeln, d.h. in den von je 2 Tubuluswänden gebildeten Winkeln zu finden. Im Zustand der Inaktivität atrophieren sie zu Zellen mit kleinen schmalen Kernen und kaum erkennbarem Zytoplasma, so daß eine Verwechslung mit Fibrozyten möglich ist.

Abb.1 zeigt das normale Hodengewebe einer geschlechtsreifen weißen Ratte.

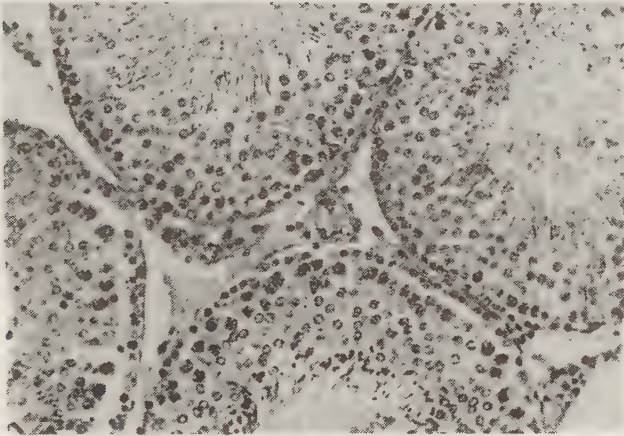


Abb.1: Normales Hodengewebe einer geschlechtsreifen weißen Laboratoriumsratte. HOPA-Färbung. Vergrößerung 250fach.

VI. Die normale Anatomie des Hodens des Chinesischen Hamsters

A. Makroskopische Anatomie

Die Hoden des Chinesischen Hamsters sind etwa 10 mm breite und 15 mm lange, ovale, prall elastische Organe mit einem Gewicht zwischen 800 und 900 mg. Sie sind beim geschlechtsreifen Tier deszendiert. Die dünne, sehr gefäßreiche und durchsichtige Tunica albuginea umschließt das eigentliche Hodengewebe. Unter dieser bindegewebigen Hülle erkennt man deutlich die zahlreichen gewundenen Hodenkanälchen. Schon bei geringem Einschneiden in die Tunica albuginea quillt das sehr weiche Hodengewebe, das unter erheblichem Binnendruck steht, heraus.

B. Mikroskopische Anatomie

Der Aufbau des Samenepithels des Chinesischen Hamsters entspricht weitgehend dem der Ratte. Auch hier findet sich ein wellenförmiger Ablauf der Spermatogenese, so daß nicht sämtliche Reifestufen in einem Kanälchenquerschnitt nebeneinander vorkommen, sondern auf verschiedene Kanälchen verteilt sind.

Auf der relativ dünnen Basalmembran sitzen die Spermatogonien als schwach gefärbte Zellen mit großem Zytoplasma und einem mittelgroßen runden Kern, der vereinzelt Nukleolen, aber keine ausgeprägte Chromatinstruktur zeigt.

Anschließend findet man die primären Spermatozyten mit teils tief dunkel angefärbtem Kern und kompaktem Chromatinmaterial und teils wesentlich größerem Kern mit lockeren bis punktförmigen Chromatinteilen. Weiter lumenwärts liegen die sekundären Spermatozyten als rundkernige Zellen mit blasser Anfärbung, die kleiner sind als ihre Vorstufen.

Bereits in gleicher Höhe erkennt man hakenartig geformte, teils auch strich- und punktförmige Gebilde. Sie stellen die Spermatiden in den verschiedenen Phasen der Spermiohistogenese dar. Das Zentrum des Tubuluslumens ist mit reifen Spermien angefüllt.

In den Zwickeln zwischen aneinanderstoßenden Hodenkanälchen sieht man die Leydig'schen Zwischenzellen mit deutlich ausgebreitetem Zytoplasma.

Die Sertolizellkerne liegen ähnlich wie bei der Ratte meist als ovale Gebilde parallel zur Basalmembran und erscheinen nur selten aufgerichtet.

Abb.2 zeigt das normale Hodengewebe eines geschlechtsreifen Chinesischen Hamsters.

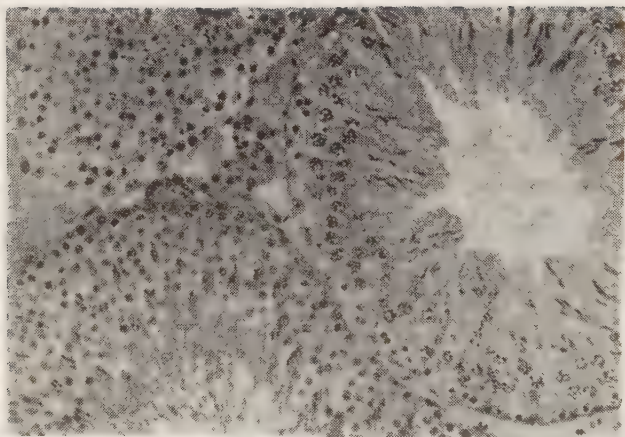


Abb.2: Normales Hodengewebe eines geschlechts-
reifen Chinesischen Hamsters.
Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Vergrößerung
250fach.

VII. Eigene Untersuchungen

A. Untersuchungsmaterial und Methodik

1. Behandlung der Ratten mit Alloxan

Es wurde bei insgesamt 90 männlichen weißen Ratten mit einem Körpergewicht von 50 - 100 g nach 48 - 60stündigem Fasten (je nach körperlichem Befinden der Tiere) Alloxan subcutan injiziert. Die Tiere erhielten pro 100 g Körpergewicht 17,5 mg Alloxan (der Firma Eastman Kodak Company, Rochester, N.Y.), gelöst in physiologischer Kochsalzlösung. Wir wählten dieses Verfahren, nachdem Kass and Waisbren (1945) festgestellt hatten, daß diese Form der Behandlung am besten toleriert wird und weniger Todesfälle hervorruft als andere Verfahren, insbesondere die intravenöse Zufuhr des Alloxans.

In den ersten 24 Stunden starben 22 der 90 Tiere im hypoglykämischen Schock. Bei den verbleibenden 68 Tieren wurden erstmals am 3. Tag nach Alloxanbehandlung der Blutzucker (enzymatische Bestimmung nach Huggett and Nixon, 1957) und der Harnzucker (mittels Clinitest-Tabletten der Firma E. Merck, Darmstadt)^{x)} bestimmt. Wir fanden bei 24 Tieren normale Werte, und bei 9 Tieren wurde anfänglich eine leichte Glukosurie festgestellt, die jedoch nach 1 - 3 Wochen nicht mehr nachzuweisen war. Bei den restlichen 35 Tieren entwickelte sich ein bleibender Diabetes mellitus. 6 Tiere aus dieser Gruppe starben in der ersten Woche im Coma diabeticum.

Den 33 Tieren, die auf die erste Alloxanbehandlung nicht oder nur unzureichend angesprochen hatten, wurde 4 Wochen später erneut unter den gleichen Bedingungen Alloxan injiziert. 14 Tiere starben diesmal, 12 blieben wiederum gesund, und 7 Tiere entwickelten einen Diabetes mellitus, so daß 36

x) Polarimetrische Bestimmung des Harnzuckers war wegen der geringen Urinmenge, die von den Tieren gewonnen werden konnte, nicht möglich, so daß wir uns mit der halbquantitativen Bestimmung mittels der Clinitest-Tabletten, wobei nur 5 Tropfen Urin benötigt werden, begnügen mußten.

alloxandiabetische Ratten für unsere weiteren Untersuchungen verwendet werden konnten.

Von diesen Tieren wurden je 2 nach einer Versuchsdauer von 3, 4, 5, 7, 9 und 10 Monaten und 3 nach 12 Monaten getötet.

Die Blut- und Harnzuckeruntersuchungen sowie die Azetonbestimmungen wurden zweimal monatlich durchgeführt. Dabei lagen die Blutzuckerwerte zwischen 158 und 426 mg%. Die Harnzuckerwerte lagen immer über 2%. Azetonurie wurde nur in einem Fall festgestellt. Ernährt wurden die Tiere mit Rattenspezialfutter und Wasser ad libitum.

Bei den zuckerkranken Tieren wurde keine Insulintherapie durchgeführt. Da wir die Absicht hatten, die Veränderungen am Hodengewebe im Insulinmangelzustand zu studieren, mußten wir auf eine Substitution verzichten.

Im Verlauf des Beobachtungsjahres starben noch 21 Tiere spontan, so daß letztlich 15 alloxandiabetische Ratten zur histologischen Auswertung zur Verfügung standen. 12 dieser 21 spontan verstorbenen Tiere verloren wir dadurch, daß sie bei Paarungsversuchen zur biologischen Untersuchung der Fertilität von den Weibchen infolge ihrer schlechteren körperlichen Verfassung getötet und gelegentlich auch aufgefressen wurden. Aus diesem Grund wurde dann von weiteren Paarungsversuchen abgesehen. Bei 11 Paarungsversuchen kam es nur zweimal zur Befruchtung.

2. Beobachtungen an den spontandiabetischen Hamstern

In der vorliegenden Arbeit wird über Untersuchungen an 6 stoffwechselgesunden und 11 spontandiabetischen Chinesischen Hamstern berichtet. Die Tiere befanden sich in der Kolonie des Department of Physiology der Universität Toronto, die aus einem Stamm der Bostoner Zucht von Meier and Yerganian aufgebaut worden war. Die gesunden Kontrolltiere entstammten der 3. und 4., die kranken Tiere der 2., 3. oder 4. Generation der Toronto-Kolonie.

Die diabetischen Tiere wurden zwischen dem 17.9.1961 und 8.6.1962 geboren und erkrankten vor der 13. Lebenswoche an ihrem Stoffwechselleiden. Beide Eltern der Tiere 33 und 41 waren zuckerkrank. Bei den Tieren 32, 36, 37, 38 und 40 erkrankte die Mutter, bei den Tieren 34 und 35 der Vater an einem Diabetes mellitus. Die Eltern der Tiere 31 und 39 waren zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung gesund.

Die erkrankten Hamster hatten eine ständige Glukosurie um 1% (halbquantitative Harnzuckerbestimmung mittels Teststreifen). Fünf der 11 diabetischen Tiere zeigten eine so starke Stoffwechselstörung mit Harnzuckerausscheidungen über 2%, so daß eine Insulinbehandlung erforderlich wurde. Mit einer täglichen Injektion von 1 E Protaminzinkinsulin pro Tier wurde eine Einstellung auf eine Glukosurie zwischen 0,2 und 1% erreicht. Blutentnahmen zur Blutzuckerbestimmung sind beim Chinesischen Hamster nur aus dem Venenplexus hinter dem Auge möglich und mußten unterbleiben, da die Tiere weiter beobachtet werden sollten.

Die Hamster wurden nicht getötet. Vielmehr wurde im Dezember 1962 bei jedem Tier eine Hodenbiopsie durchgeführt und aus den Hoden je ein Gewebstück von Linsen- bis Erbsengröße aus den medianen Abschnitten entnommen.

Das Tier 34 hatte vor der Diabetesmanifestation einen, die

Tiere 36 und 41 zwei Würfe gezeugt. Sämtliche 11 diabetischen Versuchstiere wurden in den 8 Wochen vor der Hodenbiopsie fünfmal gepaart. Sie zeugten bei diesen Paarungsversuchen keine Nachkommen.

3. Fixierung und Färbung der histologischen Präparate

Nach einer Diabetesdauer von 3 - 12 Monaten wurden die Ratten getötet. Unmittelbar nach Tötung durch Ätherinhalation wurden jeweils beide Hoden entnommen und in Bouin'scher Lösung - zunächst noch in toto - fixiert. Nach einigen Minuten war bereits eine Festigung der Tunica albuginea eingetreten, die ausreichte, um das an sich sehr weiche Hodengewebe mit einer feinen Rasierklinge in 2 Hälften schneiden zu können. Nach weiterer Fixierung konnten die Gewebsstücke in kleinere Scheiben geschnitten werden.

Über die Gewinnung des Hodengewebes bei den Chinesischen Hamstern wurde bereits berichtet.

Die Bouin'sche Lösung besteht aus 15 Teilen gesättigter wässriger Pikrinsäure, 5 Teilen konzentrierter Formaldehydlösung und 1 Teil Eisessig. Darin wurden die Gewebsstücke der Ratten sowie das Biopsiematerial der Hamster 6 Stunden lang fixiert. Anschließend wurde das Gewebe langsam gewässert, indem das die Lösung mit den Gewebsstücken enthaltende Gefäß mit einem Mulläppchen überspannt und über Nacht unter einen langsam tropfenden Wasserhahn gestellt wurde.

Danach wurde das Gewebe wie folgt weiterbehandelt:

24 Std.	in	70%igem	Alkohol	(mehrmals gewechselt, bis Alkohol nicht mehr gelb wurde)
12	"	"	80%igem	"
8	"	"	96%	"
16	"	"	absolutem	" (zweimal gewechselt)
24	"	"	Methylbenzoat	(dreimal ")
1	"	"	Benzol	(dreimal ")
1	"	"	Benzolparaffin	
30	"	"	reinem Paraffin.	

In diesem Zustand wurden die Gewebsstücke in einen Thermostaten bei einer Temperatur von 56 Grad Celsius gestellt und danach in frischem Paraffin eingebettet.

Das Gewebe wurde bei einer Mikrotomeinstellung von 5/ μ geschnitten, und die Schnitte wurden auf Wasser von Zimmertemperatur gelegt, um sie besser auf dem Objektträger auffangen zu können. Von den Gewebsstücken eines Tieres wurden von beiden Hoden je 4 Schnitte ausgewählt.

Nach Trocknung der Präparate im Thermostaten bei 45 Grad für etwa 8 Stunden wurden sie 2 min in Xylol entparaffiniert und nach der absteigenden Alkoholreihe (5 min in absolutem Alkohol, 2 min in 96%igem, 2 min in 70%igem) gefärbt. Je 4 Schnitte wurden nach der Hämatoxylin-Eosin-Färbung und die übrigen 4 nach der HOPA-Färbung (Hämalaun, Orange-G-Lösung, Phosphormolybdänsäure, Anilinblau) behandelt.

4. Histometrie

Zur quantitativen Auswertung der histologischen Schnitte wurde die Punktzählmethode von Hennig (1958) unter Verwendung des Integrationsokulars mit Platte I (mit Testpunktteilung) der Firma Carl Zeiss, Oberkochen, angewandt. Dieses Okular mit 8facher Lupenvergrößerung enthält ein Punktnetz mit 25 Punkten, die innerhalb eines Kreises, der das Zählfeld darstellt, angeordnet sind und beim Mikroskopieren den zu untersuchenden Schnitt überdecken (Abb.3). Der Gewebsanteil, der genau unter

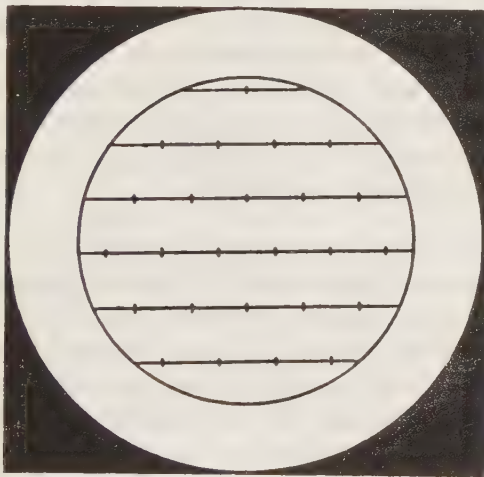


Abb.3: Punktnetz des Integrationsokulars mit Platte I der Firma Carl Zeiss

einem Gitterpunkt zu liegen kommt, wird als "Treffer" gezählt. Nach Auszählung einer Schnitteinstellung werden die Treffer jeder Gewebskomponente für sich addiert und zur Summe sämtlicher Treffer - die immer 25 ergeben muß - in Beziehung gesetzt. Zur Vereinfachung der Zählung benutzten wir ein Zählwerk mit mehreren Einzelzählerdrucktasten und einem Summenzähler. Das Verhältnis der Summe einer Trefferkomponente zur Gesamtzahl der Treffer bei einer Schnitteinstellung entspricht dann dem prozentualen Volumenanteil dieser Komponente am Ge-

samtgewebe, d.h. die Anzahl der Treffer einer Komponente ist ihrem Volumenanteil am Gesamtgewebe proportional.

Bei unseren Untersuchungen des Hodengewebes wurde unterschieden zwischen:

1. Keimepithel
2. Lumen
3. Zwischengewebe.

Zum Keimepithel gehören die einzelnen Entwicklungsstufen der Spermatogenese einschließlich der Sertolizellen. Zur Einteilung "Lumen" wurden auch solche Gewebsanteile gezählt, die ohne Verbindung zum Keimepithel frei im Zentrum eines Tubulus lagen, wie beispielsweise die Spermien oder ins Lumen abgestoßene Vorstufen. Unter Zwischengewebe ist zu verstehen das Bindegewebe einschließlich der Leydig'schen Zwischenzellen zwischen den einzelnen Tubuli, die Tunica propria sowie Dehiszenzen, die vereinzelt bei der Bearbeitung des Gewebes durch Schrumpfung entstanden waren.

Von dem Hodengewebe jedes Tieres wurden insgesamt 40 verschiedene Einstellungen (pro Schnitt 5 Einstellungen) bei einer Objektiv-Vergrößerung von 10:1 ausgezählt, d.h. pro Tier wurden 1000 Treffer gezählt. Hierbei wurden die einzelnen Einstellungen willkürlich über jeden Schnitt verteilt. Nach Errechnung der Teilsumme der 3 verschiedenen Gewebekomponenten mußte deren Addition bei fehlerfreiem Rechnen 1000 ergeben. Nach Division jeder Teilsumme durch 10 ergaben sich die %-Werte für die nachfolgende statistische Auswertung.

5. Statistik

Anhand der von der Firma Carl Zeiss für das von uns benutzte Integrationsokular I aufgestellten Nomogramme 1 und 2 wurde der mittlere Fehler bestimmt, der durch die angewandte Methode und die zu untersuchenden Objekte - in unserem Fall Integrationsokular und histologische Schnitte - gegeben ist.

In diesen Nomogrammen ist die Abhängigkeit von mittlerem Fehler in %, Flächenanteil k in % und Zahl der Testpunkte n bzw. Anzahl der Okulareinstellungen auf parallel verlaufenden graduierten Linien graphisch dargestellt (Abb.4).

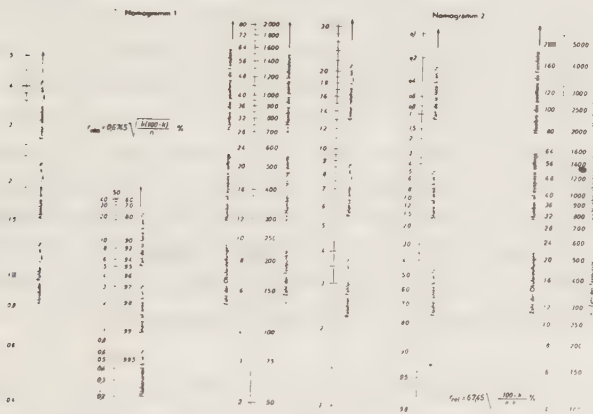


Abb.4: Nomogramm 1 und 2 zur Fehlerbestimmung für das Integrationsokular I der Firma Carl Zeiss

Sind die Zahlenwerte von zwei Faktoren bekannt und werden diese auf den entsprechenden Skalen durch eine Gerade verbunden, so erhält man den Wert für den gesuchten Faktor (in unserem Fall mittlerer Fehler in %) durch Schnitt der Verlängerung dieser Geraden mit der 3. Skala.

Man kann auf diese Weise ermitteln, wieviel Okulareinstellungen mindestens ausgezählt werden müssen, um eine geforderte Fehlergrenze nicht zu überschreiten.

Das Nomogramm 1 dient zur Bestimmung des mittleren absoluten Fehlers, das Nomogramm 2 zur Bestimmung des mittleren relativen Fehlers.

Der absolute Fehler betrifft die Einzelkomponente, wenn diese auf den Gesamtwert (= Summe aller Einzelkomponenten) bezogen wird. Bei unseren Messungen - wir zählten jeweils 1000 Treffer pro Tier - liegt der Wert für den mittleren absoluten Fehler immer unter 1,1%.

Der relative Fehler haftet der Einzelkomponente an, wenn diese auf die übrigen Gewebskomponenten bezogen wird. Wie man der graphischen Darstellung im Nomogramm 2 entnehmen kann, ist der relative Fehler für größere Flächenanteile niedriger als für kleinere. Daher müssen kleinere Flächen genauer bestimmt werden als größere. Auf unsere Messungen übertragen, bedeutet das, daß die Werte für das Keimepithel genauer sind als die Werte für das Lumen. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen werden zeigen, daß die Anzahl der Okulareinstellungen, die wir wählten, für alle drei Gewebsteile ausreichte, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einander gegenübergestellten Beobachtungsreihen zu erhalten.

Zur statistischen Auswertung der Berechnungen wurde zunächst für jede einzelne Beobachtungsreihe von den %-Werten der drei Gewebskomponenten jeweils das arithmetische Mittel M berechnet nach der Formel:

$$M = \frac{x_1 + x_2 + \dots x_n}{n}$$

Mit diesen Mittelwerten wurde die mittlere Streuung σ_x bestimmt:

$$\sigma_x = \pm \sqrt{\frac{(M-x_1)^2 + (M-x_2)^2 + \dots (M-x_n)^2}{n}}$$

Die mittlere Abweichung der Mittelwerte ergab sich aus der Formel

$$m = \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}}$$

Um nun die Beobachtungsreihen miteinander vergleichen zu können, mußte festgestellt werden, ob die Differenzen der betreffenden Mittelwerte statistisch signifikant sind. Hierzu wurden die Werte für die Mittelwerte M und die mittlere Abweichung der Mittelwerte m in die Formel der t -Verteilung nach Student (1908)

$$t_{\text{diff}} = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

eingesetzt.

Anhand von Tabellen der Studentverteilung (Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen) wurde schließlich die Signifikanz ermittelt. Als statistisch gesichert werden Abweichungen angesehen, deren Wahrscheinlichkeit $P < 0,05$ ist.

B. Ergebnisse der Untersuchungen an den Ratten

1. Histometrische Ergebnisse

Mit Hilfe der Punktzählmethode von Hennig (1958) unter Verwendung des Zeiss'schen Integrationsokulars I wurde das Hodengewebe von 15 alloxandiabetischen Ratten und 6 gesunden Kontrolltieren histometrisch untersucht. Zur Auswertung dieser Messungen wurden die zuckerkranken Tiere nach der Schwere der Stoffwechselstörung und der Dauer der Beobachtung in verschiedene Untersuchungsgruppen eingeteilt. Die Ergebnisse sind im einzelnen aus den nachfolgenden Tabellen zu ersehen.

In den Tabellen 1, 2, 4 und 6 sind die prozentualen Anteile von Keimepithel, Lumen und Zwischengewebe am Gesamthodengewebe für jedes untersuchte Tier angegeben. Jeder errechnete %-Wert ist der Mittelwert der Messungen von jeweils 40 verschiedenen mikroskopischen Einstellungen. Von jeder Untersuchungsgruppe wurden die Mittelwerte $\bar{M}$ der 3 Gewebsanteile errechnet und in den Tabellen 3, 5 und 7 gemäß der Fragestellung einander gegenübergestellt. Außerdem wurden die mittlere Streuung $\bar{\sigma}$ und die mittlere Abweichung der Mittelwerte m berechnet. Die Resultate wurden statistisch gesichert.

Bei der Untersuchung der 6 gesunden Ratten ergab sich ein Mittelwert für den prozentualen Anteil des Keimepithels am Gesamthodengewebe von 70,9% und für das Lumen von 8,65%. Bei der Gruppe der alloxandiabetischen Ratten dagegen war der Anteil des Keimepithels auf 62,2% herabgesetzt und der des Lumens auf 18,2% erhöht. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant. Das Zwischengewebe ist von 20,45% auf 19,6% gering vermindert (Tab.3).

Die Untersuchung der Beziehung zwischen der Dauer der Stoffwechselstörung und dem Ausmaß der Hodenveränderungen bei der Ratte ergab für die Tiere mit einer Beobachtungsdauer von 3 - 6 Monaten einen Keimepithelanteil von 62,25% und einen

Lumenanteil von 18,2%. Bei den Tieren mit einer Dauer von 7 - 12 Monaten wurden für das Keimepithel 62,1% und für das Lumen ebenfalls 18,2% gemessen. Die Werte für das Zwischengewebe betragen 19,55% und 19,7%. Diese Ergebnisse zeigen, daß nach unseren Untersuchungen die Dauer des Diabetes das Ausmaß der Hodenveränderungen nur unwesentlich beeinflußt (Tab.5).

Den Einfluß der Schwere des Diabetes auf das Ausmaß der Hodenveränderungen bei den untersuchten Ratten gibt Tab.7 wieder. Anhand der durchschnittlichen Blutzuckerwerte wurden die Tiere in 3 Gruppen eingeteilt. Zur Gruppe I (leichter Diabetes) zählen die Tiere mit Blutzuckerwerten von 151 - 250 mg%, zur Gruppe II (mittelschwerer Diabetes) die Tiere mit Werten von 251 - 350 mg% und zur Gruppe III (schwerer Diabetes) die Tiere mit Werten von 351 - 450 mg%. Der Keimepithelanteil beträgt in Gruppe I 64,7%, in Gruppe II 61,5% und in Gruppe III 60,2%. Für das Lumen ergaben sich die folgenden Werte: Gruppe I: 15,4%, Gruppe II: 19,2% und Gruppe III: 20,1%. Die Anteile des Zwischengewebes betragen 19,9%, 19,3% und 19,7%. Aus diesen Ergebnissen können wir schließen, daß die histologischen Veränderungen am Hodengewebe der diabetischen Ratte um so stärker sind, je schwerer der Diabetes im Verlauf der Beobachtung der Tiere war. Mit Ausnahme der Lumenwerte zwischen Gruppe II und III und der Werte für das Zwischengewebe sind die Differenzen statistisch signifikant.

2. Histologische Befunde

Bei der mikroskopischen Beurteilung der Veränderungen der einzelnen Keimepithelanteile findet man am Hodengewebe der alloxandiabetischen Ratte mit leichter Stoffwechselstörung eine geringe Verminderung der reifen Spermien, der Spermatiden und der sekundären Spermatozyten. Die primären Spermatozyten, die Spermatogonien sowie die Leydig'schen Zwischenzellen erscheinen unverändert.

Bei den Tieren mit mittelschwerem Diabetes fällt auf, daß das Keimepithel aufgelockerter ist, d.h. nicht so kompakt wie im Hodengewebe von gesunden Tieren. Die Anzahl der sekundären Spermatozyten, der Spermatiden, der unreifen Spermatozoen und der Spermien ist deutlich vermindert. Die sekundären Spermatozyten lösen sich stellenweise ab und wandern ins Lumen. Die übrigen Keimepithelzellen sowie die Leydig'schen Zwischenzellen sind nur gering vermindert.

Nur wenige Hodenkanälchen der Ratten mit schwerem Diabetes zeigen noch einigermaßen normal gestaltetes Keimepithel. Die meisten Tubuli weisen lediglich Spermatogonien und wenige primäre Spermatozyten auf. Gelegentlich fallen mehrkernige Riesenzellen auf, die auch von Cohrs, Jaffé und Meessen (1958) bei 2 Ratten mit degenerativen Hodenveränderungen beschrieben wurden. Spermien und Spermatiden sind nicht mehr zu finden. Einzelne Tubuli enthalten nur noch Spermatogonien, und auch diese sind in ihrer Zahl vermindert. Die Leydig'schen Zwischenzellen fehlen weitgehend.

In den Abbildungen 5 und 6 sind die typischen Keimepithelveränderungen bei der diabetischen Ratte dargestellt.

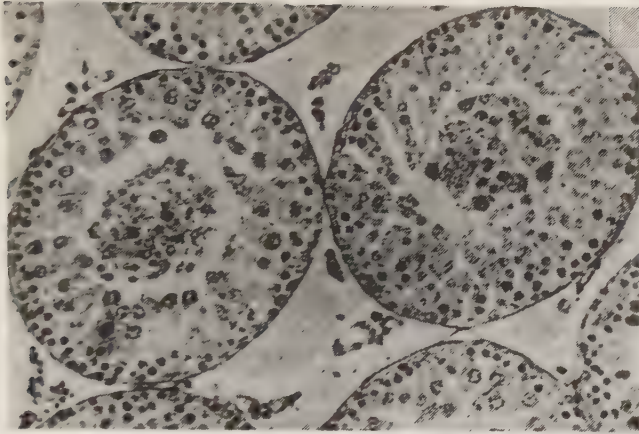


Abb. 5: Hodengewebe einer alloxandibetischen Ratte mit leichter bis mittelschwerer Stoffwechselstörung. Keimepithel erniedrigt. Vorzeitige Abstoßung von sekundären Spermatozyten aus dem Verband des Keimepithels ins Lumen. Spermatisiden und Spermien fehlen weitgehend. HOPA-Färbung. Vergrößerung 250fach.

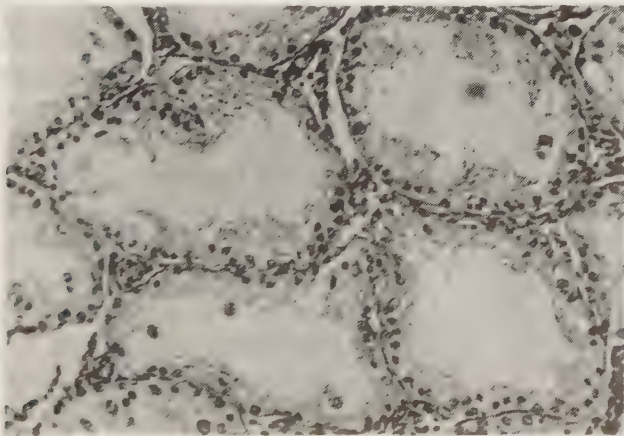


Abb. 6: Hodengewebe einer alloxandibetischen Ratte mit schwerer Stoffwechselstörung. Fast völliger Verlust des Keimepithels bis auf einen schmalen Besatz von Spermato gonien. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Vergrößerung 250fach.

C. Ergebnisse der Untersuchungen an den Chinesischen Hamstern

1. Histometrische Ergebnisse

Die histologischen Schnitte des Hodengewebes der 11 diabetischen und der 6 gesunden Hamster wurden ebenfalls mit dem Zeiss'schen Integrationsokular gemessen. Zur Auswertung der Ergebnisse verglichen wir einmal die Mittelwerte der gesunden mit denen der kranken Tiere (Tab.10), und zum anderen stellten wir die Tiere mit leichter Stoffwechselstörung den Tieren mit schwerer Störung gegenüber (Tab.13). Die errechneten Mittelwerte für die einzelnen Beobachtungsreihen sind aus den Tabellen 8, 9, 11 und 12 zu ersehen.

Für das Keimepithel der gesunden Hamster ergab sich ein Mittelwert von 77,0% gegenüber 67,4% bei den kranken Tieren. Der Anteil des Lumens beträgt bei den gesunden Tieren 5,2% und bei den diabetischen 12,5%. Der Anteil des Zwischengewebes ist von 17,8% auf 20,1% erhöht. Dieser Unterschied zwischen den gesunden und den zuckerkranken Chinesischen Hamstern ist statistisch signifikant (Tab.10).

Nach Höhe der Harnzuckerausscheidung und Notwendigkeit der Insulinbehandlung wurden die diabetischen Hamster in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe I umfaßt die Tiere mit leichter Stoffwechselstörung und Gruppe II die Tiere mit schwerer Stoffwechselstörung, bei denen eine Insulinbehandlung erforderlich war. Der Anteil des Keimepithels am Gesamthodengewebe beträgt in Gruppe I 70,6% und in Gruppe II 63,5%. Für das Lumen ergaben sich die Werte 10,4% (Gruppe I) und 15,0% (Gruppe II) und für das Zwischengewebe 19,0% und 21,5%. Auch bei Vergleich dieser beiden Beobachtungsreihen lassen sich statistisch signifikante Unterschiede feststellen (Tab.13).

2. Histologische Befunde

Die Betrachtung der einzelnen Entwicklungsstufen des Keimepithels zeigt bei den Hamstern mit leichtem Diabetes neben dem niedrigeren Keimepithel unreife Stufen vermehrt im Lumen. Vor allem ist die Zahl der Spermien, der Spermatiden und der sekundären Spermatozyten vermindert. Die übrigen Vorstufen sowie die Leydig'schen Zwischenzellen erscheinen unverändert.

Bei den etwas schwereren Formen geht die Zahl der Spermien und Spermatiden noch weiter zurück, aber auch die basalen Anteile sind jetzt zahlenmäßig reduziert.

Bei den Chinesischen Hamstern mit schwerer Stoffwechselstörung sieht man oft einen völligen Abbruch der Spermatogenese in Höhe der primären Spermatozyten. In anderen Tubuli findet man lediglich einen schmalen Besatz der Basalmembran mit einzelnen Spermatogonien und Sertolizellen. Nunmehr sind auch die Leydig'schen Zwischenzellen deutlich vermindert. Die Tunica propria ist stellenweise leicht verdickt.

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die morphologischen Veränderungen des Hodengewebes bei den untersuchten diabetischen Hamstern.

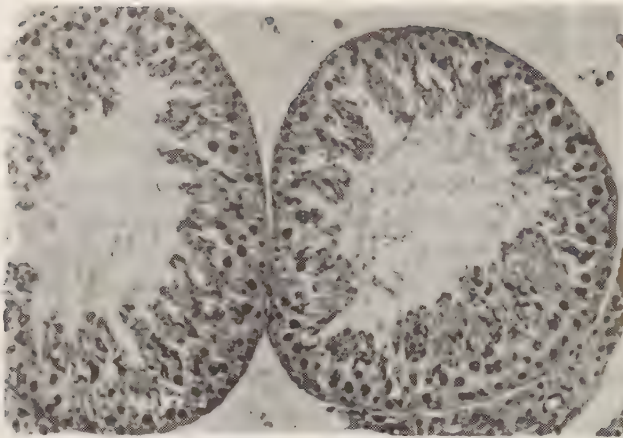


Abb.7: Hodengewebe eines spontandiabetischen Chinesischen Hamsters mit leichter Stoffwechselstörung. Samenepithel etwas erniedrigt. Spermatiden und Spermien deutlich vermindert. PAS-Färbung. Vergrößerung 250fach.

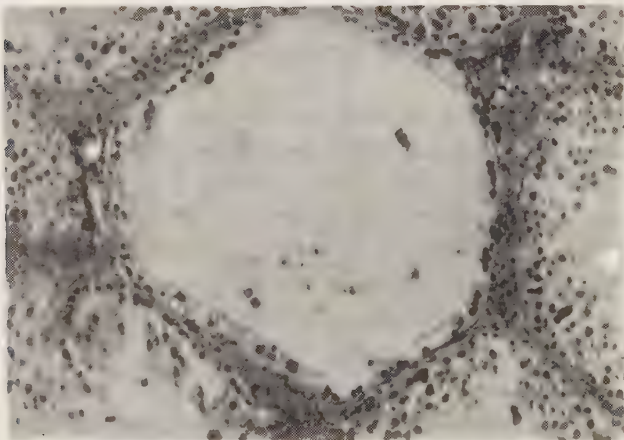


Abb.8: Hodengewebe eines spontandiabetischen Chinesischen Hamsters mit schwerer Stoffwechselstörung. In der Mitte Kanälchen mit völligem Abbruch der Spermatogenese in Höhe der primären Spermatozyten bzw. der Spermatogonien. In den angeschnittenen Tubuli ebenfalls deutlich erniedrigtes Keimepithel, das hier noch primäre und sekundäre Spermatozyten enthält, jedoch keinerlei Spermatiden oder Spermien. HOPA-Färbung. Vergrößerung 250fach.

VIII. D i s k u s s i o n

In eingehenden Untersuchungen haben von Noorden und Isaac (1927), Kuhlmey (1939), Horstmann (1949), Bergqvist (1954), Rubin and Babbott (1958) sowie Schöffling (1960) gezeigt, daß es bei etwa der Hälfte der zuckerkranken Männer zu einer Störung der Keimdrüsenfunktion als Folge einer mangelhaften Gonadotropinproduktion kommt.

Auch bei zahlreichen Laboratoriumstieren, bei denen ein Diabetes mellitus spontan entstand oder experimentell erzeugt wurde, sind Keimdrüsenfunktionsstörungen beobachtet worden, so beispielsweise bei der alloxandiabetischen Ratte (Soulairac, Desclaux et Katz, 1948; Hunt and Bailey, 1961), bei der pankreatektomierten Ratte (Foglia, Borghelli, Chieri, Fernandez-Collazo, Spindler and Wesely, 1963), bei einem Mäusestamm mit Fettsucht und Hyperglykämie (Lane, 1959; Hellman, Jacobsson and Täljedal, 1963), bei pankreatektomierten Hähnen (Belkin, Michalowsky und Falin, 1931; Lepkovsky, Nalbandov, Dimick, McFarland and Pencharz, 1964).

1964 wurden in unserer Arbeitsgruppe (Schöffling; Federlin, Neubronner und Schöffling; Neubronner) die Veränderungen des Hodengewebes bei 10 Diabetikern histometrisch untersucht und die Ergebnisse beim Vergleich mit Stoffwechselgesunden statistisch ausgewertet. Dabei fanden sich eine Verminderung des Volumenanteils des Kanälcheninnenraums, eine Vergrößerung des Lumens und eine Vermehrung des Gesamtwischengewebes im Vergleich zu dem Hodengewebe bei gesunden Kontrollpersonen. Die einzelnen Keimepithелеlemente waren auf allen Stufen der Spermatogenese zahlenmäßig reduziert.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage, welche Veränderungen des Hodengewebes und in welchem Ausmaß diese Veränderungen beim zuckerkranken Tier auftreten. Dazu wurde das Hodengewebe von 15 alloxandiabetischen Ratten und 11 spontan-diabetischen Chinesischen Hamstern sowie von je 6 gesunden

Kontrolltieren mit der Punktzählmethode nach Hennig histometrisch untersucht. Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Außerdem wurden die histologischen Veränderungen qualitativ beschrieben.

Wir fanden bei den Ratten eine Verminderung des Volumenanteils des Keimepithels am Gesamthodengewebe von 70,9% bei den gesunden auf 62,2% bei den diabetischen Tieren. Der Anteil des Lumens war von 8,65% bei den gesunden auf 18,2% bei den kranken Tieren vermehrt.

Histologisch zeigte sich eine Störung der Spermatogenese mit Verminderung der Spermien und deren Vorstufen bis zu schwersten Veränderungen der Tubuli, in denen wir teilweise auf den Sertolizellen nur noch wenige Spermatogonien sahen.

Vergleichbare Untersuchungen an zuckerkranken pankreatektomierten Ratten fanden wir nur bei Foglia et al. (1963). Andere Autoren haben lediglich histologische Veränderungen festgehalten. Soulairac et al. (1948) sahen bei ihren Untersuchungen an alloxandiabetischen Ratten eine Verminderung des Keimepithels. Viele Tubuli waren sogar vollständig leer. Das interstitielle Gewebe war normal. Hunt and Bailey (1961) berichten, daß bei den alloxandiabetischen Ratten mit schwerem Krankheitsbild kein normales Keimepithel mehr gesehen wurde.

Foglia et al. (1963) führten ihre Untersuchungen an pankreatektomierten Ratten durch und prüften die Fertilität der Tiere in Paarungsversuchen mit je 5 Weibchen. Während bei den Kontrolltieren die Versuche in 50,86% der Fälle zur Befruchtung führten, kam es bei den "prädiabetischen" Ratten in 50,47% und bei den diabetischen nur in 33,95% der Fälle zur Befruchtung (Abb.9).

Foglia's Begriff "Praediabetes" unterscheidet sich von der heutigen klinischen Definition. Er versteht darunter die Phase zwischen der 95%-Pankreatektomie und dem Auftreten deutlicher klinischer Symptome, z.B. einer Hyperglykämie von mehr als 150 mg%.

Zur Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Stoff-

Fertility in pancreatectomized (95 per cent) male rats during prediabetes and diabetes. We consider diabetes to be manifest when there is a fasting blood glucose above 150 mg. per 100 ml. Each male was mated during five days with five normal females

	Males	Mated	F e m a l e s	
			Impreg- nated	Per cent impreg- nated
Prediabetics	21	105	53	50.47
Diabetics	43	215	77	33.95
Laparotomized controls	35	175	89	50.86

Sexual Disturbances in the Diabetic Rat

V. G. Foglia, M.D., R. F. Borghelli, D.D.S., R. A. Chieri, M.D.,
E. L. Fernandez-Collazo, M.D., I. Spindler, M.D., and O. Wesely, M.D., Buenos Aires
Diabetes **12**, 231, 1963

Abb. 9

Fertility in diabetic male rats in relation to the duration of hyperglycemia, 95 per cent pancreatectomy. Diabetes is present when the fasting blood glucose is above 150 mg. per 100 ml. Each male was mated during five days with five normal females.

Weeks of hyperglycemia	Males	Mated	F e m a l e s	
			Impreg- nated	Per cent impreg- nated
0 - 2	17	85	42	49
3 - 4	12	60	24	40
5 - 6	4	20	5	25
24 - 27	8	40	6	15
41 - 44	2	10	0	0

Sexual Disturbances in the Diabetic Rat

V. G. Foglia, M.D., R. F. Borghelli, D.D.S., R. A. Chieri, M.D.,
E. L. Fernandez-Collazo, M.D., I. Spindler, M.D., and O. Wesely, M.D., Buenos Aires
Diabetes **12**, 231, 1963

Abb. 10

wechselstörung und dem Ausmaß der Hodenveränderungen besteht, verglichen wir die Gruppe der diabetischen Ratten, die 3 - 6 Monate beobachtet wurde, mit der, die 7 - 12 Monate unter Beobachtung stand. Ein wesentlicher Unterschied des Keimepithelanteils ergab sich bei der histometrischen Untersuchung nicht. Der Anteil des Lumens war in beiden Untersuchungsgruppen annähernd gleich, was aus Tab.5 zu ersehen ist.

Dagegen fanden Foglia et al. (1963), daß die Befruchtungshäufigkeit abnahm, je länger der Diabetes bestand. Während es nach Beobachtung der Hyperglykämie bis zu 2 Wochen in 49% der Fälle zur Befruchtung kam, verliefen die Paarungsversuche nach einer Dauer der Hyperglykämie von 41 - 44 Wochen in allen Fällen negativ (Abb.10).

Zur Untersuchung der Hodenveränderungen bei Ratten mit unterschiedlicher Schwere der Stoffwechselstörung teilten wir die Tiere nach den durchschnittlichen Blutzuckerwerten in drei Gruppen ein. Bei den diabetischen Tieren mit Blutzuckerwerten zwischen 151 und 250 mg% betrug der Keimepithelanteil 64,7% und der Lumenanteil 15,4%. Bei den Tieren mit mittelschwerer Störung (251 - 350 mg%) ergaben sich 61,5% und 19,2% und bei den Tieren mit schwerer Stoffwechselstörung (351 - 450 mg%) 60,2% und 20,1% (Tab.7). Daraus ist eine Beziehung zwischen der Schwere des Diabetes und dem Ausmaß der Hodenveränderungen deutlich zu erkennen.

Zu entsprechenden Ergebnissen kamen auch Foglia et al. (1963). Bei den pankreatektomierten Ratten mit Blutzuckerwerten von 150 - 200 mg% betrug die Befruchtungshäufigkeit 45% gegenüber 33% bei Blutzuckerwerten von 201 - 250 mg% und 12% bei Werten über 250 mg% (Abb.11).

Unsere Messungen am Hodengewebe der Chinesischen Hamster führten zu ähnlichen Ergebnissen wie die Untersuchungen an den Ratten. Auch bei den zuckerkranken Hamstern zeigte sich eine Verminderung des Keimepithels von 77,0% auf 67,4% und eine Vergrößerung des Lumens von 5,2% auf 12,5% im Vergleich mit gesunden Tieren (Tab.10). Die Hamster mit leichtem Diabetes

Fertility in diabetic male rats in relation to blood sugar level, 95 per cent pancreatectomy. Diabetes is present when the fasting blood glucose is above 150 mg. per 100 ml. Each male was mated during five days with five normal females.

Blood sugar mg. per 100 ml.	F e m a l e s			Per cent impreg- nated
	Males	Mated	Impreg- nated	
150 to 200	27	135	60	45
201 to 250	6	30	10	33
More than 250	10	50	6	12
Laparotomized controls	35	195	89	50

Sexual Disturbances in the Diabetic Rat

V. G. Fajina, M.D., R. F. Borghelli, D.D.S., R. A. Chieri, M.D.,
E. L. Fernandez-Collazo, M.D., I. Spindler, M.D., and O. Wexley, M.D., Buenos Aires
Diabetes **12**, 231, 1963

Abb. 11

zeigten eine Verminderung der Spermien und eine Störung der Spermiohistogenese. Stärkere Veränderungen fanden sich bei den schwerdiabetischen Tieren mit teilweise völligem Abbruch der Spermatogenese in Höhe der primären Spermatozyten und auffallender Verminderung der Leydig'schen Zwischenzellen. Ähnliche Untersuchungen an dieser Spezies sind nach unserem Wissen bisher nicht durchgeführt worden.

Beim Vergleich unserer histometrischen Untersuchungen an den Ratten und Hamstern mit den in der Methodik entsprechenden Untersuchungen von Schöffling (1964), Federlin, Neubronner und Schöffling (1964) sowie Neubronner (1964) ergeben sich für den Volumenanteil des Keimepithels und des Lumens am Gesamthodengewebe ähnliche Veränderungen. Die genannten Autoren fanden bei der Untersuchung des Hodengewebes von 10 Diabetikern eine Verminderung des Keimepithels von 69,1% bei 10 gesunden Kontrollpersonen auf 52,0% und eine Vergrößerung des Lumens von 10,5% auf 14,5%. Außerdem ergab sich eine Vermeh-

rung des Gesamtzwischengewebes von 21,3% bei den gesunden Männern auf 36,6% bei den zuckerkranken (Tab.14). Dagegen zeigten unsere Untersuchungen keine wesentlichen Unterschiede des Volumenanteils des Zwischengewebes am Gesamthodengewebe bei gesunden und diabetischen Tieren.

Federlin et al. (1964) bestimmten auch die einzelnen Elemente des Keimepithels histometrisch und fanden, daß auf allen Stufen der Spermatogenese die Volumenanteile herabgesetzt waren.

Wenn wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen mit denen von Foglia et al. (1963) sowie von Schöffling (1960) und Federlin et al. (1964) zusammenfassen, so kommen wir zu dem Schluß, daß der Diabetes mellitus sowohl beim Menschen als auch beim Tier zu einer Störung der Keimdrüsenfunktion mit morphologischen Veränderungen des Hodengewebes führt.

Schöffling (1960) schloß aufgrund von klinischer Beobachtung, Bestimmungen der hypophysären Gonadotropinausscheidung und des histologischen Hodenbildes, daß es sich bei dieser Störung um einen sekundären hypogonadotropen Hypogonadismus handelt. Auch Soulairac et al. (1948) sowie Hellman et al. (1963) führen die Störungen, die sie bei Ratten bzw. Mäusen beobachteten, auf eine verminderte Gonadotropinproduktion der Hypophyse zurück.

IX. Z u s a m m e n f a s s u n g

Bei Tieren mit spontanem und experimentellem Diabetes mellitus kommt es ebenso wie beim Menschen zu Störungen der Keimdrüsenfunktion und einer Herabsetzung der Fertilität.

Nachdem Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe gezeigt hatten, daß es beim zuckerkranken Mann zu morphologischen Hodenveränderungen im Sinne eines sekundären hypogonadotropen Hypogonadismus kommt, ergab sich in der vorliegenden Arbeit die Frage, welche morphologischen Veränderungen am Hodengewebe des diabetischen Tieres auftreten.

Dazu wurde das Hodengewebe von 15 alloxandiabetischen Ratten und 11 spontandiabetischen Chinesischen Hamstern sowie von je 6 Kontrolltieren qualitativ und quantitativ untersucht.

Wir fanden bei alloxandiabetischen Ratten und Chinesischen Hamstern mit spontaner hereditärer Zuckerkrankheit eine deutliche Abnahme des Volumenanteils des Keimepithels am Gesamthodengewebe und eine Zunahme des Lumenanteils. Das Gesamtzwischengewebe zeigte quantitativ keine wesentlichen Unterschiede zwischen gesunden und kranken Tieren. Die Veränderungen am Keimepithel und Lumen waren bei beiden Tierespezies um so stärker, je schwerer die Stoffwechselstörung im Laufe der Beobachtungszeit war. Wir fanden Störungen verschiedenen Grades von geringgradiger Verminderung der Spermien und Spermatiden bis zu schwerer Spermatogenesehemmung mit Spermatogenesestop in Höhe der primären Spermatozyten. Außerdem stellten wir bei beiden Tierarten eine deutliche Verminderung der Leydig'schen Zwischenzellen bei der qualitativen Auswertung fest.

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung von Keimepithel, Lumen und Zwischengewebe bei 6 gesunden Ratten

Ratte Nr.	Keimepithel	Lumen	Zwischengewebe
21	72,8 %	7,2 %	20,0 %
22	70,1 %	7,6 %	22,3 %
23	71,0 %	8,4 %	20,6 %
24	70,9 %	9,0 %	20,1 %
25	70,2 %	9,6 %	20,2 %
26	70,4 %	10,1 %	19,5 %
M	70,9 %	8,65 %	20,45 %
$\bar{G}$	$\pm 0,91$	$\pm 1,03$	$\pm 0,89$
m	0,37	0,42	0,36

Tabelle 2: Prozentuale Verteilung von Keimepithel, Lumen und Zwischengewebe bei 15 alloxan-diabetischen Ratten

Ratte Nr.	Keimepithel	Lumen	Zwischengewebe
1	65,6 %	14,8 %	19,6 %
2	65,0 %	16,3 %	18,7 %
3	64,7 %	14,3 %	21,0 %
4	64,7 %	14,9 %	20,4 %
5	63,6 %	17,6 %	18,8 %
6	63,5 %	16,4 %	20,1 %
7	62,0 %	17,9 %	20,1 %
8	61,7 %	19,2 %	19,1 %
9	61,0 %	22,7 %	16,3 %
10	60,9 %	18,2 %	20,9 %
11	60,4 %	21,8 %	17,8 %
12	60,2 %	19,4 %	20,4 %
13	60,0 %	19,2 %	20,8 %
14	59,9 %	20,1 %	20,0 %
15	59,3 %	20,1 %	20,6 %
M	62,2 %	18,2 %	19,6 %
σ	$\pm 2,08$	$\pm 2,43$	$\pm 1,26$
m	0,54	0,63	0,33

Tabelle 3:

Gegenüberstellung der Mittelwerte der untersuchten
Gewebsanteile der gesunden und der diabetischen Ratten

	gesunde Ratten	diabet. Ratten	t diff	P
Keimepithel	70,9 % ± 0,91	62,2 % ± 2,08	13,29	< 0,0005
Lumen	8,65 % ± 1,03	18,2 % ± 2,43	12,61	< 0,0005
Zwischengewebe	20,45 % ± 0,89	19,6 % ± 1,26	1,74	< 0,05

Tabelle 4: Prozentuale Verteilung der Hodengewebsteile bei 15 alloxandibetischen Ratten mit verschieden langer Beobachtungszeit

Diabetesdauer 3 - 6 Monate

Ratte Nr.	Keimepithel	Lumen	Zwischengewebe
3	64,7 %	14,3 %	21,0 %
4	64,7 %	14,9 %	20,4 %
5	63,6 %	17,6 %	18,8 %
9	61,0 %	22,7 %	16,3 %
12	60,2 %	19,4 %	20,4 %
15	59,3 %	20,1 %	20,6 %

M	62,25 %	18,2 %	19,55 %
σ	$\pm 2,17$	$\pm 2,94$	$\pm 1,62$
m	0,89	1,2	0,66

Diabetesdauer 7 - 12 Monate

Ratte Nr.	Keimepithel	Lumen	Zwischengewebe
1	65,6 %	14,8 %	19,6 %
2	65,0 %	16,3 %	18,7 %
6	63,5 %	16,4 %	20,1 %
7	62,0 %	17,9 %	20,1 %
8	61,7 %	19,2 %	19,1 %
10	60,9 %	18,2 %	20,9 %
11	60,4 %	21,8 %	17,8 %
13	60,0 %	19,2 %	20,8 %
14	59,9 %	20,1 %	20,0 %

M	62,1 %	18,2 %	19,7 %
σ	$\pm 2,01$	$\pm 2,03$	$\pm 0,94$
m	0,67	0,68	0,31

Tabelle 5:

Gegenüberstellung der Mittelwerte der untersuchten Gewebsanteile
von Ratten mit verschiedener Diabetesdauer

Diabetesdauer	3 - 6 Monate	7 - 12 Monate	t _{dif}	P
Keimepithel	62,25 % $\pm$ 2,17	62,1 % $\pm$ 2,01	0,13	$> 0,4$
Lumen	18,2 % $\pm$ 2,94	18,2 % $\pm$ 2,03		
Zwischengewebe	19,55 % $\pm$ 1,62	19,7 % $\pm$ 0,94	0,21	$> 0,4$

Tabelle 6: Prozentuale Verteilung der Hodengewebsteile bei 15 diabetischen Ratten mit leichter, mittel-schwerer und schwerer Stoffwechselstörung. Unterteilung nach der Höhe der durchschnittlichen Blutzuckerwerte.

G r u p p e I : 151 - 250 mg%

Ratte Nr.	Keimepithel	Lumen	Zwischengewebe
1	65,6 %	14,8 %	19,6 %
2	65,0 %	16,3 %	18,7 %
3	64,7 %	14,3 %	21,0 %
4	64,7 %	14,9 %	20,4 %
6	63,5 %	16,4 %	20,1 %
M	64,7 %	15,4 %	19,9 %
♂	± 0,68	± 0,85	± 0,78
m	0,31	0,38	0,35

G r u p p e II : 251 - 350 mg%

5	63,6 %	17,6 %	18,8 %
7	62,0 %	17,9 %	20,1 %
9	61,0 %	22,7 %	16,3 %
10	60,9 %	18,2 %	20,9 %
12	60,2 %	19,4 %	20,4 %
M	61,5 %	19,2 %	19,3 %
♂	± 1,18	± 1,87	± 1,65
m	0,53	0,84	0,74

G r u p p e III : 351 - 450 mg%

8	61,7 %	19,2 %	19,1 %
11	60,4 %	21,8 %	17,8 %
13	60,0 %	19,2 %	20,8 %
14	59,9 %	20,1 %	20,0 %
15	59,3 %	20,1 %	20,6 %
M	60,2 %	20,1 %	19,7 %
♂	± 0,8	± 0,95	± 1,1
m	0,36	0,42	0,49

Tabelle 7: Gegenüberstellung der Mittelwerte der untersuchten Gewebsanteile von diabetischen Ratten mit unterschiedlich starker Stoffwechselstörung

Blutzuckerwerte in mg%	Gruppe I 151-250	t diff	Gruppe II 251-350	t diff	Gruppe III 351-450
Keimepithel	64,7 % ± 0,68	5,21 P < 0,0005	61,5 % ± 1,18	2,03 P < 0,05	60,2 % ± 0,8
Lumen	15,4 % ± 0,85	4,12 P < 0,0025	19,2 % ± 1,87	0,96 P > 0,15	20,1 % ± 0,95
Zwischengewebe	19,9 % ± 0,78	0,73 P > 0,2	19,3 % ± 1,65	0,45 P > 0,3	19,7 % ± 1,1

Tabelle 8: Prozentuale Verteilung von Keimepithel, Lumen und Zwischengewebe bei 6 gesunden Hamstern

Hamster Nr.	Keimepithel	Lumen	Zwischengewebe
51	78,1 %	5,2 %	16,7 %
52	77,8 %	5,1 %	17,1 %
53	77,6 %	5,4 %	17,0 %
54	76,5 %	4,8 %	18,7 %
55	76,3 %	5,5 %	18,2 %
56	75,9 %	5,1 %	19,0 %
M	77,0 %	5,2 %	17,8 %
σ	$\pm 0,83$	$\pm 0,23$	$\pm 0,89$
m	0,34	0,09	0,36

Tabelle 9: Prozentuale Verteilung von Keimepithel, Lumen und Zwischengewebe bei 11 diabetischen Hamstern

Hamster Nr.	Keimepithel	Lumen	Zwischengewebe
31	72,9 %	8,7 %	18,4 %
32	71,8 %	9,2 %	19,0 %
33	70,5 %	10,2 %	19,3 %
34	70,5 %	11,4 %	18,1 %
35	69,2 %	13,4 %	17,4 %
36	69,0 %	9,4 %	21,6 %
37	69,2 %	12,8 %	18,0 %
38	68,8 %	12,3 %	18,9 %
39	63,4 %	14,8 %	21,8 %
40	59,4 %	14,8 %	25,8 %
41	56,9 %	20,4 %	22,7 %
M	67,4 %	12,5 %	20,1 %
$\bar{G}$	$\pm 4,96$	$\pm 3,24$	$\pm 2,45$
m	1,5	0,98	0,74

Tabelle 10: Gegenüberstellung der Mittelwerte der untersuchten Gewebsanteile der gesunden und der diabetischen Hamster

	gesunde Hamster	diabet. Hamster	t _{diff}	P
Keimepithel	77,0 % ± 0,83	67,4 % ± 4,96	6,24	<0,0005
Lumen	5,2 % ± 0,23	12,5 % ± 3,24	7,42	<0,0005
Zwischengewebe	17,8 % ± 0,89	20,1 % ± 2,45	2,79	<0,01

Tabelle 11: Prozentuale Verteilung von Keimepithel, Lumen und Zwischengewebe bei 6 diabetischen Hamstern mit leichter Stoffwechselstörung

Hamster Nr.	Keimepithel	Lumen	Zwischengewebe
31	72,9 %	8,7 %	18,4 %
32	71,8 %	9,2 %	19,0 %
33	70,5 %	10,2 %	19,3 %
34	70,5 %	11,4 %	18,1 %
35	69,2 %	13,4 %	17,4 %
36	69,0 %	9,4 %	21,6 %
M	70,6 %	10,4 %	19,0 %
σ	$\pm 1,37$	$\pm 1,6$	$\pm 1,33$
m	0,56	0,65	0,54

Tabelle 12: Prozentuale Verteilung von Keimepithel,
Lumen und Zwischengewebe bei 5 diabetischen
Hamstern mit schwerer Stoffwechselstörung

Hamster Nr.	Keimepithel	Lumen	Zwischengewebe
37	69,2 %	12,8 %	18,0 %
38	68,8 %	12,3 %	18,9 %
39	63,4 %	14,8 %	21,8 %
40	59,4 %	14,8 %	25,8 %
41	56,9 %	20,4 %	22,7 %
Li	63,5 %	15,0 %	21,5 %
G	$\pm 4,92$	$\pm 2,88$	$\pm 2,79$
m	2,2	1,29	1,25

Tabelle 13: Gegenüberstellung der Mittelwerte der untersuchten Gewebsanteile von diabetischen Hamstern mit leichter und schwerer Stoffwechselstörung

Stoffwechselstörung	leicht	schwer	t _{diff}	P
Keimepithel	70,6 % ± 1,37	63,5 % ± 4,92	3,13	<0,01
Lumen	10,4 % ± 1,6	15,0 % ± 2,88	3,19	<0,01
Zwischengewebe	19,0 % ± 1,33	21,5 % ± 2,79	1,84	<0,05

Tabelle 14: Prozentuale Verteilung der einzelnen Hodengewebsanteile bei gesunden und diabetischen Männern, Ratten und Chinesischen Hamstern

	Keimepithel	Lumen	Gesamtzwischengewebe
Männer	gesund n=10	10,5 $\pm$ 1,17	21,3 $\pm$ 0,56
	diabet. n=10	14,5 $\pm$ 1,42	36,6 $\pm$ 1,63
		P<0,001	P>0,05
Ratten	gesund n=6	8,65 $\pm$ 1,03	20,45 $\pm$ 0,89
	diabet. n=15	18,2 $\pm$ 2,43	19,6 $\pm$ 1,26
		P<0,001	P<0,05
Chinesische Hamster	gesund n=6	5,2 $\pm$ 0,23	17,8 $\pm$ 0,89
	diabet. n=11	12,5 $\pm$ 3,24	20,1 $\pm$ 2,45
		P<0,001	P<0,01

XI. Literaturverzeichnis

- Bailey, C.C. Alloxan Diabetes in "The Treatment of Diabetes Mellitus" by E.P.Joslin, H.F. Root, P.White, A.Marble and C.C.Bailey, 8.Aufl. Philadelphia: Lea and Febiger 1946, 178-192
- Bailey, C.C. and O.T.Bailey The production of diabetes mellitus in rabbits with alloxan. J.Amer.Med.Ass. 122 (1943), 1165f.
- Bargmann, W. Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 2.Aufl. Stuttgart: Thieme 1956
- Bartelheimer, H. Extrainsuläre hormonale Regulatoren in diabetischen Stoffwechsel. Erg.inn.Med. 59 (1940), 595-752
- Beach, E.F., P.J. Bradshaw and N.R. Blatherwick Alloxan Diabetes in the Albino Rat as Influenced by Sex. Amer.J.Physiol. 166 (1951), 364-373
- Belkin, R., I. Michalowsky und L.Falin Über Beziehungen zwischen Pankreas und Geschlechtsdrüsen. Virchows Arch.path.Anat. 280 (1931), 414-434
- Bergqvist, N. The Gonadal Function in Male Diabetics. Acta endocr. Suppl.18 (1954), 1-29
- Best, C.H., R.E. Haist and J.H. Ridout Diet and the Insulin Content of Pancreas. J.Physiol. 97 (1939-40), 107-119
- Brunschwig, A., J.G. Allen, M.G.Goldner and G.Gomori Alloxan. J.Amer.Med.Ass. 122 (1943), 966
- Bussard Gaz.méd.Paris 1876, zit. Naunyn 1906
- Cantani, A. Der Diabetes mellitus. Klin.Vorträge, Berlin: Deinicke 1880
- Chang, C.Y. and H.Wu Growth and reproduction of laboratory-bred hamsters, Cricetulus griseus. Chin.J.Physiol. 13 (1938), 109-118
- Cohrs, P., R.Jaffé und H.Meessen Pathologie der Laboratoriumstiere. Berlin: Springer 1958

- Cordes, H. Untersuchungen über den Einfluß acuter und chronischer Allgemeinerkrankungen auf die Testikel, speciell auf die Spermatogenese, sowie Beobachtungen über das Auftreten von Fett in den Hoden Virchows Arch.path.Anat. 151 (1898), 402-428
- Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen. 6.Aufl. Basel: Geigy 1960
- Duncan, G.G. Diseases of Metabolism. 3.Aufl. Philadelphia: Saunders 1953
- Dunn, J.S., H.L. Necrosis of islets of Langerhans Sheehan and N.G.B. produced experimentally. McLetchie Lancet I 1943, 484-487
- Ebner, V.von Zur Spermatogenese bei den Säugethieren. Arch.mikrosk.Anat.Entw.mech. 31 (1888), 236-292
- Farris, E.J. and The Rat in Laboratory Investigation. J.Q.Griffith, Jr. 2.Aufl. New York: Hafner 1962
- Federlin, K., P. Zum Hypogonadismus des Diabetikers. Neubronner und Histometrische Untersuchungen am K.Schöffling Hodengewebe. Acta endocr. 1964 im Druck
- Foglia, V.G., R.F. Sexual Disturbances in the Diabetic Borghelli, R.A.Chieri, Rat. E.L.Fernandez-Collazo, Diabetes 12 (1963), 231-237 I.Spindler and O. Wesely
- Gerritzen, F., E.L. Insulin deficiency and diabetes. Noach, M.van Wijhe, Acta endocr. 25 (1957), 91-100 L.E.M.Valk and A.J.S. van Alphen
- Goldner, M.G. and Studies on the Mechanism of Alloxan G.Gomori Diabetes. Endocrinology 35 (1944), 241-248
- Grafe, E. Der Diabetes mellitus des Menschen. Handbuch inn.Med. Bd.VII, 2.Teil Berlin: Springer 1955, 102-337
- Hard, W.L. and C.J. Experimental Diabetes Produced by Carr Alloxan. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 55 (1944), 214-216
- Hellman, B., L. Endocrine Activity of the Testis in Jacobsson and I.-B. Obese-Hyperglycaemic Mice. Täljedal Acta endocr. 44 (1963), 20-26

- Hennig, A. Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie. Zeiss-Werkzeitschrift VI, 30 (1958), 78
- Horstmann, P. The Function of the Endocrine Glands in Diabetes Mellitus. Acta endocr. 2 (1949), 379-395
- Hosemann, H. Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen. Stuttgart: Thieme 1949
- Hsieh, E.T. A new laboratory animal, Cricetulus griseus. Nat.Med.J.China 5 (1919), 20-24
- Huggett, A.S.G. and D.A.Nixon Enzymic Determination of Blood Glucose. Biochem.J. 66 (1957), 12P
- Use of Glucose Oxidase, Peroxidase, and o-Dianisidine in Determination of Blood and Urinary Glucose. Lancet II 1957, 368-370
- Hunt, E.L. and D.W.Bailey The Effects of Alloxan Diabetes on the Reproductive System of Young Male Rats. Acta endocr. 38 (1961), 432-440
- Ingalls, A.M., M.M. Dickie and G.D.Snell Obese, a New Mutation in the House Mouse. J.Hered. 41 (1950), 317f.
- Jacobs, H.R. Hypoglycemic Action of Alloxan. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 37 (1937-1938), 407-409
- Joslin, E.P., H.F. Root, P.White, A. Marble and C.C. Bailey The Treatment of Diabetes in "The Treatment of Diabetes Mellitus" 8.Aufl. Philadelphia: Lea and Febiger 1946, 328-386
- Jung, S. Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere. Stuttgart: Fischer 1962
- Kass, E.H. and B.A. Waisbren A Method for Consistent Induction of Chronic Hyperglycemia with Alloxan. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 60 (1945), 303-306
- Koch, K. Zwischenzellen und Hodenatrophie. Virchows Arch.path.Anat. 202 (1910), 376-406

- Kraus, E.J. Pankreas und Hypophyse.
Beitr.path.Anat. 68 (1921), 258-277
Zur Pathogenese des Diabetes mellitus.
Auf Grund morphologischer Untersuchung
der endokrinen Organe.
Virchows Arch.path.Anat.
247 (1923), 1-65
- Kuhlmei, W. Sind Diabetes oder extrainsuläre Glyko-
surien durch männliches Hormon zu be-
einflussen ?
Dtsch.med.Wschr. 1939, 5-8
- Kyrle, J. Über die Hypoplasie der Hoden im Jugend-
alter und ihre Bedeutung für das
weitere Schicksal der Keimdrüsen.
Wien.klin.Wschr. 1920, 185-188
- Lane, P.W. The pituitary-gonad response of
genetically obese mice in parabiosis
with thin and obese siblings.
Endocrinology 65 (1959), 863-868
- Leblond, C.P. and Y.Clermont Definition of the Stages of the Cycle
of the seminiferous Epithelium in the
rat.
Ann.N.Y.Acad.Sc. 55 (1952), 548-573
- Lepkovsky, S., A.V. Growth and Reproduction of Depancrea-
Nalbandov, M.K.Dimick tized Chickens.
L.Z.McFarland and R. Endocrinology 74 (1964), 207-211
Pencharz
- Liebig, J.von Alloxan in einem thierischen Secrete.
Liebig's Ann. 121 (1862), 80-82
- Meier, H. and G.A. Spontaneous Hereditary Diabetes Melli-
Yerganian tus in Chinese Hamster (Cricetulus
griseus) I.Pathological Findings.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.
100 (1959), 810-815
Spontaneous Diabetes mellitus in the
Chinese Hamster (Cricetulus Griseus)
II.Findings in the Offspring of Dia-
betic Parents.
Diabetes 10 (1961), 12-18
- Mellinghoff, K. und W.Ziegler Alloxan und Blutbild.
Dtsch.Arch.klin.Med. 201 (1954),
553-567
- Merkle, U. Volumetrische Befunde an den Samen-
zellen und Sertoli-Zellen der Ratte.
Zschr.mikrosk.-anat.Forsch.
63 (1957), 252-273

- Naunyn, B. Der Diabetes mellitus.
Wien: Hölder 1906
- Neubronner, P. Quantitative histologische Untersuchungen am Hodengewebe des Diabetikers mit Keimdrüsenunterfunktion.
Inaug.-Diss. Frankfurt am Main 1964
- Noorden, C.von und S.Isaac Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung.
8.Aufl. Berlin: Springer 1927
- Paschutin, V.W. Vorlesungen der allgemeinen Pathologie.
St.Petersburg 1878 bis 81
- Pontecorvo, G. Meiosis in the striped hamster.
Proc.Roy.Soc., Edinburgh
62 (1943), 32-42
- Regaud, C. Étude sur la structure des tubes séminifères et sur la spermatogénèse chez les mammifères.
Arch.anat.microsc., Paris
4 (1901), 101-156
- Ridout, J.H., A.W. The Correlation of the Insulin Content and the Histological Picture of the Pancreas at Intervals after the Administration of Alloxan.
Science 100 (1944), 57f.
- Romberg, M.H. Klinische Ergebnisse.
Berlin 1846
- Rubin, A. and D. Impotence and Diabetes Mellitus.
Babbott J.Amer.Med.Ass. 168 (1958), 498-500
- Schöffling, K. Störungen der Keimdrüsenfunktion bei männlichen Zuckerkranken.
Stuttgart: Enke 1960
- Hypogonadism in male diabetic subjects in "The Nature and the Treatment of Diabetes Mellitus" herausgegeben von G.A.Wrenshall and B.S.Leibel
Amsterdam: Excerpta medica 1964 im Druck
- Soulairac, A., P. Action du diabète alloxanique sur le tractus génital du Rat mâle et femelle.
Desclaux et R.F.Katz Compt.rend.Soc.biol., Paris
142 (1948), 311f.
- Starek, D. Embryologie. Stuttgart: Thieme 1955
- Student, A. The Probable Error of the Mean.
Biometrika 6 (1908)

- Thomas, Th.B. and G.A. Cytological Changes in the Anterior
Emerson Lobe of the Hypophysis Following
Massive Doses of Alloxan.
Texas Rep.Biol.Med. 3 (1945), 142-151
- Tommasi Morgagni, Opera periodica di medicina
e chirurgia, Napoli 1874
zit. Naunyn, B. 1906
- Wiechmann, E. Die Zuckerkrankheit.
München: Lehmann 1953
- Yerganian, G. The Striped-Back or Chinese Hamster,
Cricetulus griseus.
J.Nat.Cancer Inst., Wash.
20 (1958), 705-727

A N H A N G

XII. Lebenslauf

Am 14. Juni 1934 wurde ich als Sohn des Diplomkaufmanns Wilhelm Schmitt und seiner Ehefrau Else geborene Nold in Frankfurt am Main geboren. 1940 begann ich meine Schulausbildung in meiner Geburtsstadt, war zeitweilig in Marburg an der Lahn und bestand im März 1954 am Liebig-Realgymnasium in Frankfurt am Main das Abitur.

Am 1.4.1954 trat ich als Lehrling in die Süddeutsche Bank in Frankfurt am Main ein, besuchte die Berufsschule und legte im Frühjahr 1956 vor der Industrie- und Handelskammer in Frankfurt am Main die Kaufmannsgehilfenprüfung ab.

Inzwischen hatte ich mich für das Studium der Medizin entschieden, das ich mit dem Sommersemester 1956 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main begann. Mein drittes Studiensemester verbrachte ich in Marburg an der Lahn und bestand im Frühjahr 1959 in Frankfurt am Main das Physikum. Die 6 klinischen Semester studierte ich ebenfalls in Frankfurt am Main und legte dort im Juli 1962 vor dem ärztlichen Prüfungsausschuß das medizinische Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit begann ich am 1.10.1962 an der I.Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt am Main. Von Juni bis September 1963 war ich in der Universitäts-Hals-, Nasen- und Ohren-Klinik in Frankfurt am Main tätig, von Oktober 1963 bis Februar 1964 in der Frauenklinik des Nordwestkrankenhauses in Frankfurt am Main, von März bis Mai 1964 in der Universitäts-Kinderklinik in Frankfurt am Main und von Juni bis Oktober 1964 in der Chirurgischen Klinik des Stadtkrankenhauses Offenbach am Main.

Im Juni 1963 heiratete ich die Kindergärtnerin Fräulein Ursula Kobecke.

Am 1. November 1964 wurde ich als Arzt bestellt. Seitdem arbeite ich als wissenschaftlicher Assistent am Pathologischen Institut der Justus-Liebig-Universität in Gießen an der Lahn.

Gießen, den 27. November 1964

W. Schmitt

XIII. Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Prof.Dr. D. Starck	
Prof.Dr. R. Ortman	
Prof.Dr. H. Frick	
Prof.Dr. R. Schneider	Anatomie
Prof.Dr. K. Niessing	
Prof.Dr. G. Petry	
Prof.Dr. H. Rollhäuser	
Prof.Dr. H. Betke	Arbeitsmedizin
Prof.Dr. R. Thiel	
Prof.Dr. Th. Graff	Augenheilkunde
Prof.Dr. W.A. Lieb	
Prof.Dr. J.E. Otto	
Prof.Dr. K. Felix	
Prof.Dr. Th. Bücher	Biochemie
Prof.Dr. L. Róka	
Prof.Dr. R.K. Zahn	
Prof.Dr. W. Halbsguth	Botanik
Prof.Dr. P. Royen	
Prof.Dr. Th. Wieland	Chemie
Prof.Dr. W. Ried	
Prof.Dr. R. Geißendörfer	
Prof.Dr. E. Ungeheuer	Chirurgie
Prof.Dr. H.-H. Westermann	
Prof.Dr. H. Kühne	
Prof.Dr. E. Landes	Dermatologie
Prof.Dr. G. Leonhardi	
Prof.Dr. H. Grebe	Genetik
Prof.Dr. F. Wiethold	
Prof.Dr. K. Luff	Gerichtsmedizin
Prof.Dr. O. Grüner	
Prof.Dr.Dr.Dr. W. Artelt	Geschichte der Medizin
Priv.Doiz.Dr. O. Schmith	Gesundheitsfürsorge
Prof.Dr. A.W. Schwenzer	
Prof.Dr. H. Lewin	
Prof.Dr. H. Cramer	Gynäkologie und Geburtshilfe
Prof.Dr. L. Heller	
Priv.Doiz.Dr. H.K. Brehm	
Prof.Dr. R. Mittermaier	
Prof.Dr. H.-G. Boenninghaus	HNO-Heilkunde
Prof.Dr. K. Herzberg	Hygiene

Prof.Dr. F. Hoff	
Prof.Dr. R. Altmann	
Prof.Dr. J. Jürgens	
Prof.Dr. H. Ritter	
Prof.Dr. K.L. Radenbach	Innere Medizin
Prof.Dr. H. Martin	
Prof.Dr. P. Christ	
Prof.Dr. K. Schöffling	
Priv.Doiz.Dr. E. Vaubel	
Prof.Dr. W. Amelung	
Priv.Doiz.Dr. E. Wiedemann	Naturheilkunde
Prof.Dr. J. Zutt	
Prof.Dr. R. Frowein	
Prof.Dr. P. Duus	
Prof.Dr. H. Schwab	Neurologie und Psychiatrie
Prof.Dr. C. Kulenkampff	
Prof.Dr. R. Degkwitz	
Prof.Dr. E. Güntz	Orthopädie
Prof.Dr. B. de Rudder	
Prof.Dr. K. Weiße	
Prof.Dr. B. Leiber	Pädiatrie
Prof.Dr. G. Wilhelm	
Prof.Dr. W. Rotter	
Prof.Dr. W. Sandritter	
Prof.Dr. W. Krücke	Pathologie
Prof.Dr. G. Kahlau	
Prof.Dr. H. Zimmermann	
Prof.Dr. P. Holtz	
Prof.Dr. H.-J. Schümann	Pharmakologie
Prof.Dr. M. Czerny	
Prof.Dr. W. Walcher	Physik
Prof.Dr. E. Vogt	
Prof.Dr. K. Wezler	
Prof.Dr. H. Hensel	
Prof.Dr. K. Greven	Physiologie
Prof.Dr. W. Schroeder	
Prof.Dr. H. Jantz	
Prof.Dr. E. Rausch	Psychologie
Prof.Dr. R. Fuchs	
Prof.Dr. A. Gebauer	
Prof.Dr. F. Strnad	Röntgendiagnostik
Prof.Dr. W. Hellriegel	
Prof.Dr. H. Trübestein	Strahlenheilkunde
Prof.Dr. J. von Reckow	Zahnheilkunde
Prof.Dr. H. Giersberg	Zoologie

XIV. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

" Histometrische Untersuchungen am Hoden-
gewebe von alloxandiabetischen Ratten
und Chinesischen Hamstern mit heredi-
tärer Zuckerkrankheit "

in der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Prof.Dr.K.Schöffling mit Unterstüt- zung durch Herrn Dr.med.K.Federlin ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Gießen, den 27. November 1964



